



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

ANTONIO BEIRA DE ANDRADE JUNIOR

**Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca durante a
realização do teste de AVD-Glittre em mulheres com artrite
reumatoide**

RIO DE JANEIRO

2020

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e

Informação – SBI – UNISUAM

Andrade Junior, Antonio Beira.

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca durante a realização do teste de AVD-Glittre em mulheres com artrite reumatoide/ Antonio Beira de Andrade Junior. – Rio de Janeiro, 2020.

93p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação).

Centro Universitário Augusto Motta, 2020.

1.Artrite reumatoide, 2.Sistema nervoso autônomo, 3.Atividade de vida diária.

ANTONIO BEIRA DE ANDRADE JUNIOR

**Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca durante a
realização do teste de AVD-Glittre em mulheres com artrite
reumatoide**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2020

AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A REALIZAÇÃO DO TESTE DE AVD-GLITTRE EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, na linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Data da aprovação: 06/10/2020

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: 

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

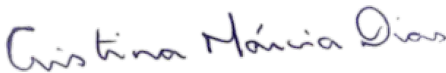
Prof. Dra. PATRÍCIA DOS SANTOS VIGÁRIO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

Prof. Dr. IGOR RAMATHUR TELLES DE JESUS

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

Prof. Dra. CRISTINA MÁRCIA DIAS

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais Antonio Beira e Maria Amelia, que me ensinaram que estudar é o melhor caminho.

Dedico à minha avó Maria Guimarães (*in memoriam*), que me deu a oportunidade de ver seu último suspirar e que me mostrou que quando a morte vem chegando, as pessoas ficam em paz e param de lutar contra o inevitável.

Dedico aos meus alunos, atletas e pacientes que me motivam e inspiram a ser cada dia que passa melhor que o anterior.

AGRADECIMENTOS

Obrigado ao meu orientador, Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, pela paciência infinita que teve comigo nesta fase da minha vida.

“Eu tive sorte, mas só depois que comecei à treinar 10 horas por dia”

Tiger Woods

Resumo

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune e inflamatória que acomete as articulações, de forma bilateral, ocasionando polimialgia. Tem como principal característica a inflamação sinovial, que pode evoluir para erosão da cartilagem e do osso, seguindo-se de deformidades articulares. Dentre as problemáticas que a AR traz, pode-se observar uma piora da capacidade funcional para executar atividades de vida diária (AVD). A partir disto, torna-se fundamental analisar, por meio de um teste específico para classificar a capacidade funcional, o impacto que a AR acarreta na vida destes indivíduos. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar o impacto da função muscular periférica, comportamento simpático-vagal sobre a capacidade funcional em mulheres com AR. As participantes realizaram avaliação da capacidade funcional associada à habilidade de realizar as AVD utilizando-se o teste de AVD-Glittre (T-AG) e, também, a análise do equilíbrio simpático-vagal através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Elas também foram submetidas à avaliação do funcionamento físico por meio do *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) e medidas de força de preensão manual (FPM) e força de quadríceps (FQ). Este estudo transversal envolveu 20 mulheres (mediana [intervalo interquartil]: 55 anos [47,5-68,8] anos) com AR (tempo desde o diagnóstico: 15 [6,50–23,5] anos). O tempo de T-AG apresentou correlações significativas com os seguintes parâmetros de VFC: raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado (RMSSD, $r_s = -0,451$, $P = 0,041$), percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente (pNN50, $r_s = -0,697$, $P = 0,0006$), *high frequency* (HF, $r_s = -0,693$, $P = 0,0007$) e desvio padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade (SD1, $r_s = -0,476$, $P = 0,034$) e entropia aproximada ($r_s = 0,545$, $P = 0,013$). Além do mais, o HAQ-DI apresentou correlações significativas com os seguintes parâmetros de VFC: pNN50 ($r_s = -0,467$, $P = 0,038$) e *high frequency* ($r_s = -0,444$, $P = 0,049$). Não observamos correlação significativa entre os índices de VFC durante o T-AG e as medidas de força muscular (FPM e FQ). Concluindo, em mulheres com AR, quanto maior o tempo para realizar o T-AG, pior a modulação parassimpática, o desequilíbrio simpático-vagal e a complexidade do sistema nervoso autônomo. Além do mais, há uma relação entre o nível de função física e a modulação vagal. Assim,

a avaliação rotineira da VFC integrada ao T-AG poderá se tornar um meio interessante de acompanhamento dessa população de pacientes, já que esses dois testes são fáceis de executar e não invasivos.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Sistema nervoso autônomo; Atividade de vida diária; Capacidade funcional; Variabilidade da frequência cardíaca.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune and inflammatory disease that affects the joints, bilaterally, causing polymyalgia. Its main characteristic is synovial inflammation, which can progress to erosion of the cartilage and bone, followed by joint deformities. Among the problems that the RA brings, it can be observed a worsening in the functional capacity to perform activities of daily living (ADLs). From this, it is fundamental to analyze, through a specific test to classify the functional capacity, the impact that the RA has on the life of these individuals. Thus, the objective of this study was to analyze the impact of peripheral muscle function, sympatho-vagal behavior on functional capacity in RA women. The participants underwent an assessment of the functional capacity associated with the ability to perform ADLs using the Glittre ADL-test (GA-T) and, also, the analysis of sympathetic-vagal balance through heart rate variability (HRV). They also underwent physical functioning assessment through the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and handgrip strength (HGS) and quadriceps strength (QS) measures. This cross-sectional study enrolled 20 women (median [interquartile range]: age 55 [47.5–68.8] years) with RA (time since diagnosis: 15 [6.50–23.5] years). The GA-T time exhibited significant correlations with the following HRV indices: root mean square of successive differences (RMSSD, $r_s = -0.451$, $P = 0.041$), proportion of iRR differing by > 50 ms from previous intervals (pNN50, $r_s = -0.697$, $P = 0.0006$), high frequency (HF, $r_s = -0.693$, $P = 0.0007$), standard deviation of the points perpendicular to the line-of-identity (SD1, $r_s = -0.476$, $P = 0.034$), and approximate entropy (ApEn, $r_s = 0.545$, $P = 0.013$). In addition, the HAQ-DI exhibited significant correlations with the following HRV indices: pNN50 ($r_s = -0.467$, $P = 0.038$) and HF ($r_s = -0.444$, $P = 0.049$). We did not observe significant correlation between the HRV indices during the GA-T and the muscle strength measures (HGS and QS). In conclusion, in women with RA, the longer the required to perform the GA-T the worse their parasympathetic modulation, sympathetic-vagal imbalance, and complexity of the autonomic nervous system were. Physical functioning level was also related to vagal modulation. Thus, the routine assessment of HRV integrated with GA-T may become an interesting means of monitoring this patient population, since these two tests are easy to perform and non-invasive.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Autonomic nervous system; Activities of daily living; Functional capacity; Heart rate variability.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Anti-CCP	Anticíclicos de peptídeos citrulinados
ApEn	Entropia aproximada
AR	Artrite reumatoide
AVD	Atividade de vida diária
BPM	Batimentos por minuto
Cm	Centímetro
CPK	Creatinofosfosquinase
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FMI	Força muscular isocinética
FPM	Força de preensão manual
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HF	Faixa de alta frequência.
Hz	Hertz
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
kg	Quilograma
LF	Faixa de baixa frequência.
LF/HF	Razão da faixa de baixa frequência faixa de alta frequência
Max HR	Máximo de batimentos por minuto
Mean iRR	Média de todos os intervalos RR normais
Min	Minuto
PCR	Proteína C reativa
PFE	Pico de fluxo expiratório
pNN50	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente
PPC	Policlínica Piquet Carneiro
QV	Qualidade de vida

RMSSD	Raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
S	Segundos
SD1	Desvio padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade
SD2	Desvio padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade.
SD1/SD2	Razão do SD1/SD2
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNS	Sistema nervoso simpático
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC6'	Teste de caminhada 6 minutos
TINN	Interpolação triangular do histograma de intervalo NN, expressa a variabilidade global dos intervalos RR
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Avaliação inicial de artrite reumatoide.....	23
Quadro 2.	Critérios de diagnóstico da artrite reumatoide.....	24
Quadro 3.	Frequência de algumas cardiopatias descritas na artrite reumatoide.....	28
Quadro 4.	Índices utilizados na variabilidade da frequência cardíaca.....	31
Quadro 5.	Apoio financeiro.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Evidência de AR na pintura de Jacob Jordaens – <i>The Painter's Family</i>	20
Figura 2.	Achado radiográfico mostrando pleurite.....	22
Figura 3.	Fase inicial, que é o momento no qual ocorre a inflamação da sinóvia.....	25
Figura 4.	Segunda fase, onde ocorre um extravasamento do líquido sinovial.....	25
Figura 5.	Terceira fase, onde acontece fibrose na região extravasada do líquido sinovial e, após isso, acontece o acúmulo de íons de cálcio.....	25
Figura 6.	Vasculite e gangrena digital.....	26
Figura 7.	Miocinas que ativam receptores neurais que podem modificar a VFC.....	32
Figura 8.	Processo bioquímico de fibrose muscular, concomitante ao aumento de piruvato devido à quebra da glicose.....	33
Figura 9.	Teste de AVD-Glittre.....	35

Sumário

RESUMO	VIII
<u>CAPÍTULO 1</u> <u>REVISÃO DE LITERATURA</u>	<u>18</u>
1.1 INTRODUÇÃO	18
1.1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE	19
1.1.2 CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATOIDE	21
1.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM INDIVÍDUOS COM ARTRITE REUMATOIDE	24
1.1.4 ENVOLVIMENTO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATOIDE E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	27
1.1.5 ENVOLVIMENTO MUSCULOESQUELÉTICO NA ARTRITE REUMATOIDE	31
1.1.6 CAPACIDADE FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM ARTRITE REUMATOIDE	34
1.2 JUSTIFICATIVA	36
1.2.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	37
1.2.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	37
1.2.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	38
1.3 OBJETIVOS	38
1.3.1 PRIMÁRIO/GERAL	38
1.3.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	38
1.4 HIPÓTESES	39
<u>CAPÍTULO 2</u> <u>PARTICIPANTES E MÉTODOS</u>	<u>40</u>
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	40
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	40
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	40
2.3 AMOSTRA	40
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	40
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	41
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	41
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	41
2.4.2 HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE DISABILITY INDEX (HAQ-DI)	41
2.4.3 FORÇA DE PREENSÃO MANUAL	42
2.4.4 FORÇA DE QUADRÍCEPS	42
2.4.5 TESTE DE AVD-GLITRE	42
2.4.6 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	43
2.5 DESFECHOS	44
2.5.1 DESFECHO PRIMÁRIO	44
2.5.2 DESFECHO SECUNDÁRIO	44
2.6 ANÁLISE DOS DADOS	44
2.6.1 TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	44

2.6.2	VARIÁVEIS DE DESFECHO	45
2.6.3	VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO	45
2.6.4	VARIÁVEIS DE CONTROLE	45
2.6.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
2.6.6	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	46
2.7	APOIO FINANCEIRO	46
 <u>CAPÍTULO 3</u> PRODUÇÃO INTELECTUAL		<u>47</u>
3.1.	ARTIGO #1	47
3.1.1.	METADADOS DO ARTIGO #1.	47
3.1.2.	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO ARTIGO #1 DE ACORDO COM A PROPOSTA <i>CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT).</i>	47
 <u>CAPÍTULO 4</u> CONCLUSÕES		<u>73</u>
 <u>CAPÍTULO 5</u> CONSIDERAÇÕES FINAIS		<u>74</u>
 <u>REFERÊNCIAS</u>		<u>75</u>
 <u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>		<u>86</u>
 <u>ANEXO 1 – HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE DISABILITY INDEX</u>		<u>89</u>
 <u>ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA</u>		<u>91</u>

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, cuja principal característica é a inflamação das articulações e a presença de nódulos reumatoides. Porém, podem ocorrer outras manifestações clínicas decorrentes do envolvimento cardiovascular (miocardite, inflamação pericárdica e defeitos na condutibilidade elétrica cardíaca), acometimento pulmonar (nódulos pulmonares, fibrose intersticial e pneumonite), lesão renal (glomerulonefrites), acometimento hepático e lesão neurológica (mioelopatia cervical, neuropatias de compressão e meningite), dentre outros (GRASSI et al., 1998).

A utilização de terapias complementares como o exercício físico, tende a promover melhora no quadro algico e da qualidade de vida (QV) de pacientes com AR (SCHNORNBERGER, 2017). Interessantemente, a AR possui uma forte ligação genética com a proteína tirosina fosfatase N22, o que gera uma regulação anormal na ativação de linfócitos (ABBAS & LICHTMAN, 2009). Um estudo mostrou que o exercício físico tem uma resposta de aumentar os linfócitos CD8+ e promove a diminuição dos linfócitos *natural killers* (CAO DIHN et al., 2016). Pode-se, então, constatar que o mesmo poderia promover uma melhora no quadro da AR no curto e médio prazo, perante os seus efeitos no sistema imunológico.

Dentre as problemáticas que a AR traz, pode-se observar uma piora na capacidade funcional para executar atividades de vida diária (AVD) em testes subjetivos (SCHNORNBERGER, 2017). A partir disto, torna-se fundamental analisar, por meio de um teste específico para classificar a capacidade funcional, o impacto que a AR acarreta na vida destes indivíduos. Além do mais, é de interesse avaliar o impacto da capacidade funcional ao esforço sobre o controle autonômico em pessoas com AR.

O comportamento simpático-vagal, que pode ser analisado através da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), tem sido utilizado para mensurar disautonomias do sistema nervoso autônomo (SNA) e, em pacientes com AR, foi possível constatar que 60% dos mesmos possuem algum tipo de disfunção

(ADLAN, 2014). Importaneamente, há um aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular observado na população de AR (MASOUD et al., 2017).

Neste contexto, vale ressaltar que a VFC também possui forte associação com a proteína C-reativa, mostrando que quanto menor a variabilidade dos intervalos RR a proteína C-reativa tende a estar aumentada em pacientes com AR (LAZZERINI et al., 2013). Isso faz com que portadores de AR, particularmente as mulheres, tendem a ter uma possível maior elevação simpático-neural que pode se prolongar com o exercício físico (VLECK et al., 2008). Porém, pelo nosso conhecimento, não há nenhum estudo na literatura que tenha abordado o efeito do exercício físico no equilíbrio simpático-vagal em indivíduos com AR, havendo então uma lacuna a ser pesquisada (RESNBURG et al., 2012).

1.1.1 Definição e epidemiologia da artrite reumatoide

A AR é uma doença autoimune e inflamatória que acomete as articulações, de forma bilateral, ocasionando polimialgia. Tem como principal característica a inflamação sinovial, que pode evoluir para a erosão da cartilagem e a erosão do osso, seguindo-se de deformidades articulares (**Figura 1**) (FISHMAN & BAR-YEHUDA, 2010).

Os primeiros sintomas da AR são a dor, a rigidez e o edema das articulações acometidas, gerando assim diminuição da capacidade física do paciente (GRASSI et al., 1998). No passado, acreditava-se que a mesma tinha um bom prognóstico e caráter benigno; porém, com o passar das décadas, foi possível constatar que existe um aumento da morbidade e mortalidade dessa população (GOELDNER et al., 2011).



Figura 1. Evidência de AR na pintura de Jacob Jordaens – *The Painter's Family*.

A prevalência da AR é de 1% da população, com a frequência de mulheres acometidas sendo em média três vezes maior do que pacientes do sexo masculino. Curiosamente, há relações étnicas e antropológicas com a prevalência de AR e, nesse sentido, algumas populações indígenas norte-americanas tem uma incidência de até 7,1% de AR (FERUCCI et al., 2005). No Brasil, a prevalência varia de 0,5% até 1%, o que gera um gasto para o Sistema Único de Saúde (SUS) em média de R\$ 938,23 mensais por paciente, apenas de auxílio medicamentoso (DA SILVA et al., 2018).

A AR tem um pico de prevalência aos 65 anos; porém, pode ocorrer a partir dos 35 anos, sendo o início da doença em idade mais precoce um forte fator de mau prognóstico (SCOTT, 2010). O absenteísmo por conta da AR tem um custo anual médio de 5.000,00 Euros por paciente (MARTIKAINEN, 2016). Em relação à questão incapacitante da doença para executar atividades laborais, a AR pode ser

comparada com a esclerose múltipla, ficando na frente da mesma nesta relação, e muito semelhante com o diabetes tipo 1 (MALINOWSKI, 2015). Além do mais, alguns tratamentos medicamentosos podem até piorar a questão da presença no trabalho, acarretando importante absenteísmo (SRUAMSIRI, 2017).

1.1.2 Critérios para o diagnóstico da artrite reumatoide

O diagnóstico da AR pode ser realizado de diferentes formas, tendo um papel os exames bioquímicos (velocidade de hemossedimentação-VHS e proteína C reativa-PCR), o perfil genético (HLA-DR4), e os métodos de imagem (utilização da radiografia simples de tórax e da ressonância magnética). Exames de autoanticorpos, tais como o antiperinuclear, a antikeratina e antifilagrina foram os primeiros biomarcadores testados para substituir o fator reumatoide. Entretanto, para o diagnóstico precoce, é possível que o teste de anticorpos anticíclicos de peptídeos citrulinados (anti-CCP), junto com o fator reumatoide, pode diagnosticar a AR até 14 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas (RODRIGUES et al., 2005). A prova de Waaler Rose possui um alto grau de precisão para o diagnóstico da doença, correspondendo à aproximadamente 60-70% dos casos (FELLET & COTON, 2004). Porém, segundo o Consenso de Diagnóstico da Sociedade Brasileira de Reumatologia, nenhum teste isolado é capaz de confirmar o diagnóstico (MOTA et al., 2011).

A etiopatogenia da AR possui uma forte ligação com doenças pulmonares. Isso se deve ao processo de citrulinização, que consiste em converter os peptídeos L-arginina em L-citrulina e, assim, aumentar os corpos proteicos anticitrulinícos (CHATZIDIONISYOU & CATRINA, 2016). Com isso, ocorre um aumento da quantidade de monócitos e citocinas pró-inflamatórias, o que gera um aumento dos percussores de osteoclastos. Com o aumento da interleucina-8, os percussores amadurecem e geram diminuição óssea. A osteoclastogênese também é relatada como um fator para o desenvolvimento da dor articular, pois há uma interação desta com os nociceptores das fibras nervosas nas articulações (COUTANT, 2019).

Segundo Tarantino (2008), é possível observar em 50% dos pacientes com AR a presença de pleurite e/ou doença intersticial pulmonar, que podem ser fortemente correlacionados com o fator reumatoide. Dentre os métodos para

observar a pleurite advinda da AR, estão o exame de imagem (**Figura 2**) e a biópsia.

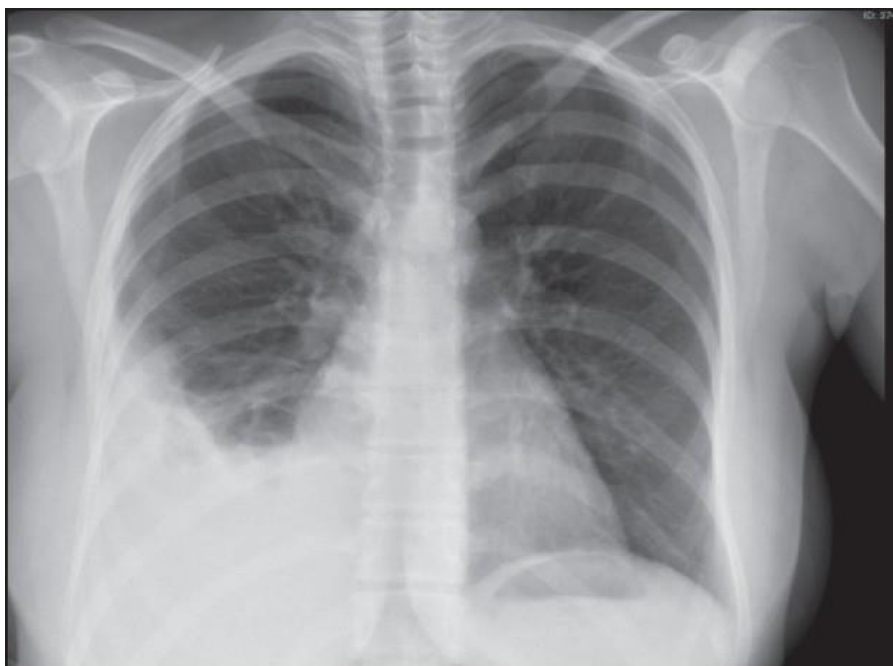


Figura 2. Achado radiográfico mostrando pleurite. Retirado de BAYSAK et al., 2014.

Diante das manifestações e diferentes métodos de diagnóstico, a Sociedade Brasileira de Reumatologia criou um quadro de avaliação inicial para averiguar o estágio da doença (BÉRTOLO et al., 2007), conforme mostra o **Quadro 1**.

Quadro 1. Avaliação inicial de artrite reumatoide.

Avaliação inicial
Medidas subjetivas Duração da rigidez matinal Intensidade da dor articular Limitação da função
Exame físico Número de articulações inflamadas (contagem de articulações dolorosas e edemaciadas) Problemas articulares mecânicos, limitação da amplitude de movimento, crepitação, instabilidade e deformidades Manifestações extra-articulares
Laboratoriais Hemograma completo Velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa Função renal Enzimas hepáticas Exame qualitativo da urina Fator reumatoide Análise do líquido sinovial
Radiografia Radiografia das articulações das mãos, dos pés e das demais articulações comprometidas
Outros Avaliação global de atividade da doença feita pelo paciente Avaliação global de atividade da doença feita pelo médico Questionário de avaliação da capacidade funcional e qualidade de vida.

BÉRTOLO - Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite

Segundo o Colégio Americano de Reumatologia, o diagnóstico de AR tem como diretriz um conjunto de manifestações. Nesse sentido, para classificar um paciente como portador de AR, é necessário 4 dos 7 achados apontados no **Quadro 2** (LAURINDO et al., 2002).

Quadro 2. Critérios de diagnóstico da artrite reumatoide.

Sintoma	Tempo mínimo
Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos 1 hora	6 semanas
Artrite de três ou mais articulações, acompanhada de edema de partes moles ou derrame articular	6 semanas
Artrite de articulações das mãos	6 semanas
Artrite simétrica	6 semanas
Nódulos reumatoides	Não há
Fator reumatoide sérico positivo	Não há
Alterações radiográficas: erosões ou calcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos	Não há

(LAURINDO et al., 2002).

1.1.3 Manifestações clínicas em indivíduos com artrite reumatoide

Na AR, a principal característica é a inflamação das articulações e o acúmulo de cristais na mesma (denominado “*pannus*”), com uma evolução progressiva. Assim, a primeira fase é a sinovite (**Figura 3**), a segunda fase é o extravasamento da sinóvia (**Figura 4**) e a terceira fase gera uma anquilose fibrótica e óssea, ou seja, o líquido sinovial extravasado se espessa e, por conseguinte, se calcifica (**Figura 5**) (FELLET & SCOTTON, 2004).

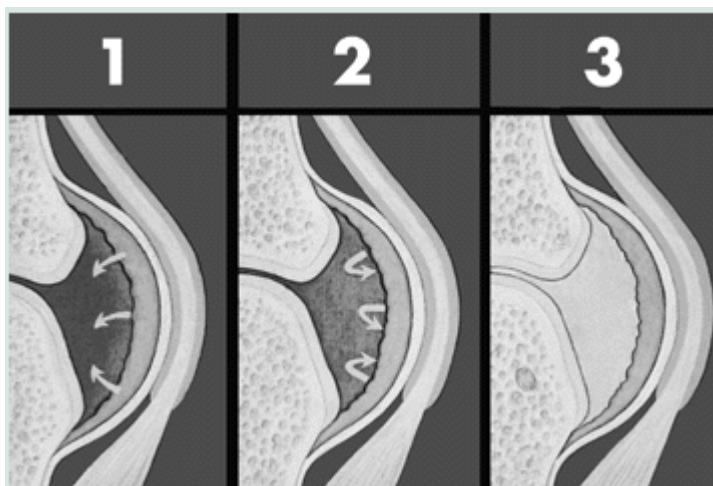


Figura 3. Fase inicial, que é o momento no qual ocorre a inflamação da sinóvia (FELLET & SCOTTON, 2004).

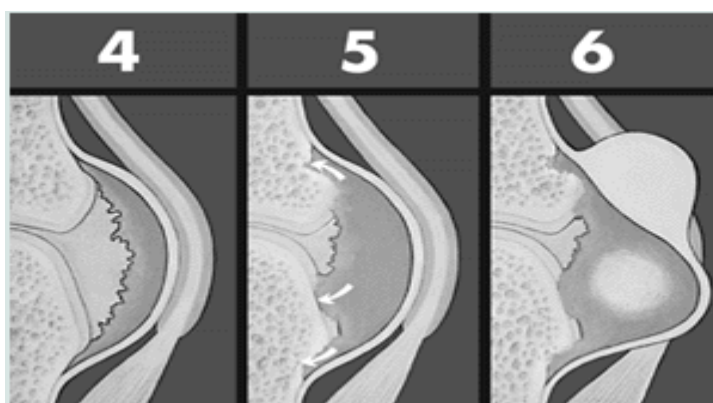


Figura 4. Segunda fase, onde ocorre um extravasamento do líquido sinovial (FELLET & SCOTTON, 2004).

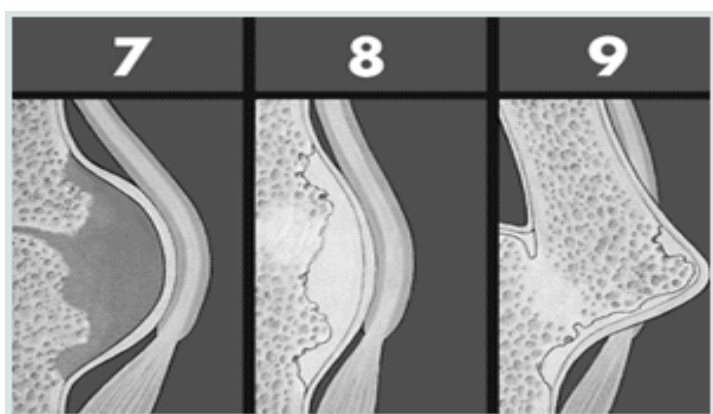


Figura 5. Terceira fase, onde acontece fibrose na região extravasada do líquido sinovial e, após isso, acontece o acúmulo de íons de cálcio (FELLET & SCOTTON, 2004).

Na AR, pode-se observar diferentes manifestações, incluindo vários tipos de cardiopatias, arritmias, pneumopatias, nefropatias, aumento de biomarcadores hepáticos, neuropatias de compressão e meningite (GRASSI et al., 1998). Reis (2009) relata que pode ocorrer fadiga, queratoconjuntivite, anemia, trombocitose, fenômeno de Raynaud e derrame pleural. Também é possível constatar afecções ósseas decorrentes das adaptações patológicas e morfológicas, como a osteoporose e a osteopenia (FELLET & SCOTTON, 2004). Todas as manifestações ocorrem devido ao aumento de fatores imunes, complexos circulantes e altos níveis de linfócitos T (TURESSON, 2013).

Dentre uma das consequências diretas das manifestações da AR, estão as vasculites que podem evoluir para gangrena tecidual (**Figura 6**) (KISHORE et al., 2017).



Figura 6. Vasculite e gangrena digital (Retirado da coleção de dispositivos didáticos do Colégio Americano de Reumatologia).

Nas consequências psicossomáticas da AR, pode-se observar a depressão e a ansiedade, sendo que os casos clínicos mais avançados de AR possuem uma maior prevalência de padrões psiquiátricos alterados (COSTA et al., 2007).

1.1.4 Envolvimento cardiovascular na artrite reumatoide e sistema nervoso autônomo

Desde o Egito antigo – entre 1700 a.C. e 1500 a.C. – já se analisava que anormalidades da pulsação ocorrem principalmente quando o paciente possui alguma cardiopatia (BESTETTI et al., 2014). O coração é innervado por dois nervos vagos (aférente e eférente), os quais levam e recebem impulsos neurais, possuindo um ritmo próprio. A estimulação miocárdica é realizada a partir do nó sinusal, chega até o nó atrioventricular, onde acontece uma pausa de 1 décimo de segundo, passa pelos feixes de His e, em seguida, chega até às fibras de Purkinje. Isso faz com que aconteça uma contração do músculo cardíaco.

A capacidade do músculo cardíaco de contrair e relaxar tem forte influência de hormônios como a epinefrina e a norepinefrina. Estas são capazes de acelerar os batimentos cardíacos e aumentar sua força contrátil. O controle autonômico cardiovascular inicia a partir dos quimiorreceptores, que levam os estímulos hormonais para o cérebro, especificamente ao centro vasomotor situado no bulbo, passando pelo nervo vago no intuito de estimular o coração pela sua demanda autonômica (HALL, 2018).

As manifestações extra-articulares de pacientes acometidos por AR ocorrem de várias maneiras, sendo que é possível constatar disfunções cardíacas (GRASSI et al., 1998). As doenças cardiovasculares mais relatadas na AR são a insuficiência cardíaca congestiva, a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (TARGONSKA-STEPNIAK et al., 2019) e a inflamação miocárdica (AMIGUES, 2018). A etiopatogenia das doenças cardiovasculares nesta população de pacientes foi retratada por Buono (2018), que mostrou uma forte ligação entre o excesso de citocinas (principalmente interleucina-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa-TNF- α) e marcadores inflamatórios tais como proteína C reativa.

A doença cardiovascular é, na verdade, a principal causa de morte em indivíduos com AR, sendo ela a responsável por até 50% das mortes (ZIMMERMANN et al., 2018; KOOPMAN et al., 2017; ADLAN et al., 2014; YADAV et al., 2012). Indivíduos com AR sofrem eventos cardiovasculares 1,5 a 2 vezes mais que a população geral, com risco aumentado de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, parada cardíaca e, até mesmo, morte súbita (BLUM &

ADAWI, 2019; PUJADES-RODRIGUEZ et al., 2016). Além dos fatores de risco convencionais, a autoimunidade, a inflamação crônica e a disfunção autonômica podem desempenhar um papel na etiopatogenia da doença cardiovascular (BULEU et al., 2019; JANSE VAN RENSBURG et al., 2012). Na AR, todas as estruturas do sistema cardiovascular podem estar envolvidas e, embora a doença cardiovascular possa ser clinicamente silenciosa, em alguns casos ela pode se tornar grave com risco de morte (BULEU et al., 2019). Assim, o aumento da morbimortalidade justifica o diagnóstico e o tratamento precoce da doença cardiovascular.

No **Quadro 3**, pode-se observar as alterações cardiovasculares mais frequentes que ocorrem na AR.

Quadro 3. Frequência de algumas cardiopatias descritas na artrite reumatoide.

Doença	Frequência
Pericardite	30%
Valvulopatia aórtica ou mitral	Raramente
Defeitos na condutibilidade elétrica, cardiovascular tal como o bloqueio atrioventricular	Não informado

Retirado, traduzido e adaptado do livro *Myokarderkrankungen Perikarderkrankungen Herztumoren*, 1989.

A VFC é um dos principais métodos utilizados para quantificar o esforço do sistema cardiovascular no intuito de manter a homeostase, que é mediada pelo SNA (ACHARYA et al., 2006). Baseia-se em mensurar o tempo entre os intervalos R do eletrocardiograma (período de sístole ventricular) e, com isso, mostrar as relações com o sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP). Dentre as relações que podem ser realizadas a partir dos valores obtidos, estão a relação com a fadiga (ACHARYA et al., 2006), exames bioquímicos, QV e melhor ou pior prognóstico quando o indivíduo é acometido por uma determinada doença (SLEPECKY et al., 2017).

Em indivíduos com AR, a VFC foi descrita primeiramente por Evrengül (2004), sendo que suas reduções estão associadas com aumento de mortalidade nesta população. Em outros estudos que tentaram correlacionar valores da VFC com uma maior chance de desenvolver cardiopatias, foram constatados que

peessoas com AR possuem uma maior probabilidade de serem acometidas por infarto agudo do miocárdio (ADLAN, 2014).

A disfunção autonômica cardiovascular é uma das complicações mais comuns da AR, ocorrendo em cerca de 60% dos casos e podendo preceder o desenvolvimento da artrite (ADLAN et al., 2014; YADAV et al., 2012; PROVAN et al., 2012; EVRENGUL et al., 2004). Apesar da alta frequência de disfunção autonômica cardiovascular, os estudos que avaliaram o desequilíbrio do SNA em pessoas com AR são escassos e os dados disponíveis são conflitantes (KOOPMAN et al., 2017; ADLAN et al., 2014; YADAV et al., 2012; EVRENGUL et al., 2004). Nesse contexto, a análise da VFC emergiu nos últimos anos como um método prático, reprodutível e não invasivo para medir a atividade e a integridade do SNA (ZIMMERMANN et al., 2018). A redução da VFC é um indicador de adaptabilidade anormal e insuficiente do SNA, sendo a expressão de um aumento na atividade do SNS e uma redução na atividade do SNP e estando associada a um alto risco de eventos cardiovasculares (4, 7, 13).

Alguns estudos têm discutido conexões entre o ANS e a autoimunidade associada à RA e, assim, acredita-se que auto-anticorpos direcionados contra as estruturas do ANS podem desempenhar um papel importante na patogênese da disfunção autonômica (ZIMMERMANN et al., 2018; EVRENGUL et al., 2004). A disfunção autonômica também está ligada à inatividade física e é mais prevalente em pessoas que sofrem de dor crônica, como é o caso daqueles com AR (PROVAN et al., 2018). De fato, a VFC é significativamente alterada em pessoas com AR (YADAV et al., 2012) e, portanto, a avaliação da função autonômica usando a VFC pode ser útil como parte da avaliação de risco cardiovascular. A utilidade da avaliação da VFC pode ser estendida para um diagnóstico oportuno do *status* alterado da função autonômica associado ao aumento da mortalidade em pessoas com AR (YADAV et al., 2012).

Dentre os fatores a serem analisados na VFC, estão alguns índices descritos no **Quadro 4**. Eles mostram questões importantes sobre o funcionamento autônomo pelo tempo avaliado (análise pelo domínio do tempo). Após a coleta, é possível analisar a VFC de várias formas, sendo o gráfico de Poincaré e a análise espectral amplamente utilizados (ACHARYA et al., 2006). O percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms do seu adjacente (pNN50%) e a raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado

(RMSSD) refletem a atividade do SNP, enquanto os índices de desvio-padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN) refletem a atividade autonômica global (FARAH, 2015) (TASK FORCE, 1996).

As faixas de frequência da análise da VFC são divididas em faixas de alta frequência (HF), que possibilitam a observação atividade do SNP, e faixas de baixa frequência (LF), que mostram a atuação do SNS. Há ainda a razão LF/HF que, quando diminuída, reflete um predomínio da atividade do SNP e, quando aumentada, reflete a predominância do SNS e retirada parassimpática (SHAFFER & GINSBERG, 2017).

O Gráfico de Poincaré também faz parte da análise não linear. Ele mostra em formato de um gráfico de dispersão a localização de cada intervalo R-R. Enquanto o SD1 registra a atividade do SNP com correlação com a sensibilidade barorreflexa, o SD2 reflete a VFC global. Já a razão SD1/SD2 é capaz de analisar o balanço autonômico, estando frequentemente associada com a razão LF/HF descrita anteriormente (SHAFFER & GINSBERG, 2017).

Os métodos não lineares da VFC consistem em uma análise da imprevisibilidade, e podem fornecer informações valiosas para avaliação de morte súbita. A entropia aproximada (ApEn) consiste em avaliar a modulação vagal e, por descrever a complexidade dos intervalos RR, pode mostrar uma vulnerabilidade para o desencadeamento de fibrilações atriais (GODOY, 2016).

Quadro 4. Índices utilizados na variabilidade da frequência cardíaca.

Índice	Unidade	Definição
Max HR	BPM	Máximo de batimentos por minuto.
Mean RR	Ms	Média de todos os intervalos RR normais.
SDNN	Ms	Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais.
ApEn	Não possui	Entropia aproximada, que mede a regularidade e complexidade de uma série temporal.
RMSSD	Ms	Raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado.
pNN50	%	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente.
TINN	Ms	Interpolação triangular do histograma de intervalo NN, expressando a variabilidade global dos intervalos RR.
LF	% e Ms	Faixa de baixa frequência.
HF	% e Ms	Faixa de alta frequência.
LF/HF	% e Ms	Razão entre faixa de baixa frequência e faixa de alta frequência.
SD1	Ms	Desvio padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade.
SD2	Ms	Desvio padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade.
SD1/SD2	Ms	Razão entre SD1 e SD2

SHAFFER & GINSBERG, 2017.

1.1.5 Envolvimento musculoesquelético na artrite reumatoide

O processo de contração dos músculos estriados esqueléticos começa a partir do córtex motor, com o estímulo elétrico passando pela medula e chegando até a musculatura alvo. Ocorrem sinapses durante todo o percurso. Esse estímulo elétrico no tecido muscular é um estímulo bioquímico que pode ativar quimiorreceptores, barorreceptores e mecanorreceptores, gerando *feedbacks* que passam pelas vias eferentes (**Figura 7**) (HALL, 2017).

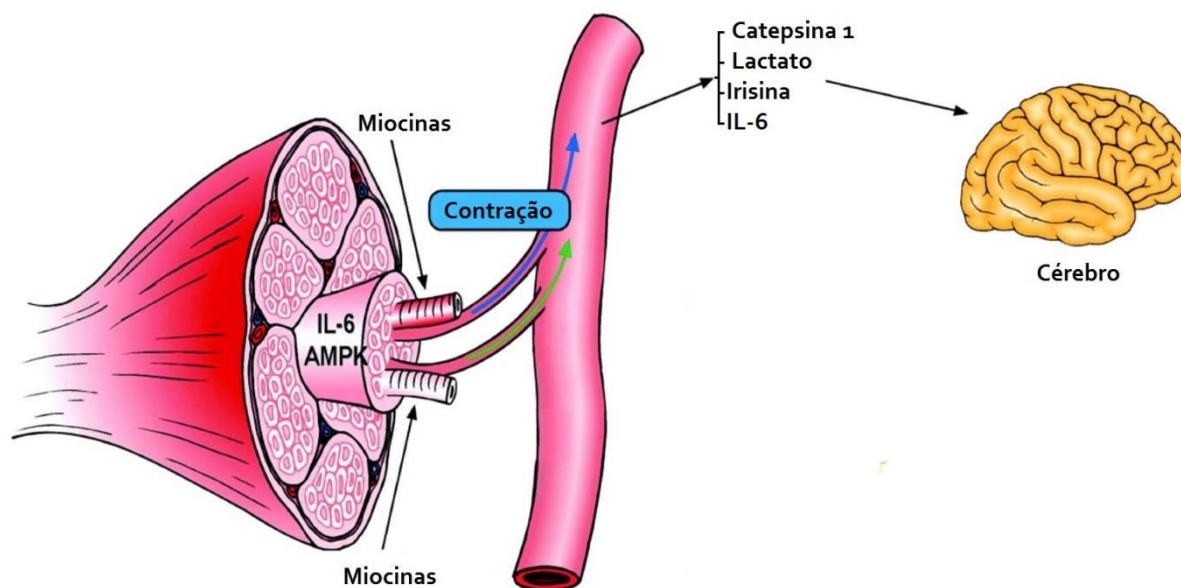


Figura 7. Miocinas que ativam receptores neurais que podem modificar a VFC(Retirado e modificado de ROCA-RIVADA., 2013).

É possível observar várias vias metabólicas no processo de contração muscular. Estas vias geram subprodutos e liberam diversos hormônios para o suprimento da demanda, a qual depende da intensidade da atividade muscular realizada. Na AR, a redução da massa muscular é correlacionada com a diminuição do fator de crescimento insulínico e, também, com o aumento dos níveis de adiponectina (BAKER et al., 2015). Dentre os subprodutos da contração muscular, é possível constatar a creatinoquinase, que é um subproduto da lesão muscular que ocorre quando filamentos de actina e miosina se rompem devido aos processos fisiopatológicos ou mecânicos. Na AR, existem poucos estudos que mostram a elevação da CK (HANAOKA et al., 2019).

Em pacientes com AR, pode-se observar disfunção muscular devido à diminuição dos movimentos realizados pelos indivíduos acometidos, disfunções neurológicas e neuropatias de compressão (como, por exemplo, a síndrome do túnel do carpo), além da diminuição na amplitude de movimentos. Em relação à fisiopatologia das alterações musculares advindas da AR, um dos agentes mais importantes é o anticorpo NFkB2. Além do mais, é possível observar em pacientes com AR que a quantidade de piruvato muscular é cerca de 46% maior e, como consequência, a glicólise é aumentada e há uma ineficiência mitocondrial

(HUFFMAN et al., 2017). Concomitantemente é possível também observar taxas aumentadas de aminoácidos específicos (ornitina, arginina e prolina) e de cadeias longas de acyl-carnitina, gerando assim fortes precursores para a fibrose muscular (**Figura 9**) (HUFFMAN et al., 2017).



FIGURA 8. Processo bioquímico de fibrose muscular, concomitante ao aumento de piruvato devido à quebra da glicose. Adaptado de Huffman et al. (2017).

Um termo muito utilizado na definição de força muscular é a taxa de trabalho muscular que, em equações matemáticas, é a força multiplicada pela carga movimentada tendo o resultado mensurado em joules. Neste contexto, os músculos podem se dividir em quatro tipos de contrações para ganhos de força, conforme segue: concêntricas, excêntricas, isométricas e isocinéticas (KUMAR 2004).

Para testes de força, podem ser utilizadas as técnicas dinâmicas, sendo a dinamometria subdividida como isométrica, concêntrica e excêntrica, na avaliação de força muscular, é utilizado de forma ampla para avaliações, treinamentos e reabilitações musculoesqueléticas (DVIR & MACHADO, 2002), Quando o músculo se contrai, o mesmo apresenta uma íntima relação, proporcional entre a velocidade do movimento (*momentum*) e a potência, ou seja, quanto maior a velocidade, maior é a necessidade de produzir tensão muscular (DVIR & MACHADO, 2002; ROCHA, 2004).

As lesões na AR foram retratadas pela primeira vez em 1948 (OGRYZLO, 1948), sendo que, nestes indivíduos, podem ocorrer rupturas musculares espontâneas (KERSLEY, 1948). Já no nível macroestrutural, pode-se observar alterações no vasto medial, o que gera maior sobrecarga na patela (TOUNO et al., 1996). Em pacientes com AR, é possível observar que existe uma forte ligação entre

a força muscular isocinética (FMI) com testes de qualidade de vida e biomarcadores; esse dado possui relação com a atividade e a progressão da doença (SCHIOTTZ-CHRISTENSEN et al., 2001). Assim, as alterações musculares que ocorrem na AR podem, em última análise, impactar fortemente na capacidade funcional dessa população de pacientes.

1.1.6 Capacidade funcional em indivíduos com artrite reumatoide

A capacidade funcional é descrita como a ligação entre fatores biológicos (composição corporal, flexibilidade, integridade esquelética, resistência, força, potência muscular e coordenação motora), estilo de vida saudável e fatores psicossociais (TIELAND et al., 2017). Um dos métodos subjetivos para se classificar a capacidade funcional de indivíduos acometidos pela AR é a utilização da escala de Ritche (SINGER et al., 1982), que é importante pois averigua de maneira subjetiva e tem ligação com taxas de mortalidade e incapacidade laboral (PINCUS et al., 1984).

Dentre os principais fatores para redução da dor na população de AR, pode-se destacar medidas como força dinâmica e capacidade aeróbica. Essas mensurações também se associam com a capacidade funcional dos mesmos (IVERSEN & BRANDENSTEIN, 2012), existindo ainda uma relação entre a erosão da articulação e a capacidade funcional (WELSING et al., 2001). Além do mais, há um risco aumentado de quedas em pacientes com AR, sendo este correlacionado com testes de capacidade funcional (LOURENÇO et al., 2017). Também tem sido descritas associações entre níveis de fadiga e capacidade funcional em indivíduos com AR (DEMMELEMAIER et al., 2018).

Neste contexto, o teste de AVD-Glittre é um teste de campo (submáximo) que tem sido realizado para mensurar a capacidade funcional de diferentes pacientes como, por exemplo, em pós-operatório de cirurgia bariátrica (GULART et al., 2017), em pacientes com cardiopatias (FERNANDES-ANDRADE et al., 2017) e em pacientes com fibrose cística (ARIKAN et al., 2015). Além do mais, o teste de AVD-Glittre parece ser mais eficaz na demonstração da capacidade funcional do que o

teste de caminhada 6 minutos (TC6') em pacientes hospitalizados, já que mimetiza as atividades diárias realizadas pelos indivíduos (JOSÉ & DAL CORSO, 2015).

O teste consiste em realizar um percurso de 10 metros com uma mochila nas costas e realizar atividades que avaliam a capacidade funcional cardiorrespiratória e musculoesquelética; o participante inicia sentado com uma mochila nas costas com peso pré-estabelecido, em seguida, o mesmo levanta-se e percorrerá um trajeto no qual existe uma escada a ser subida e descida tanto na ida quanto na volta. Ao chegar no término de cada ida o participante deverá mudar o local com ambas as mãos de cada objeto que se encontra na prateleira, só a partir do último deslocamento do objeto é permitido o retorno, ao chegar no início do percurso é necessário que o participante sente-se na cadeira antes de começar uma nova volta. Esse circuito deve ser realizado 5 vezes, o mais rápido possível (**Figura 10**) (FERNANDES-ANDRADE et al., 2017) (MARTINS et al., 2018).

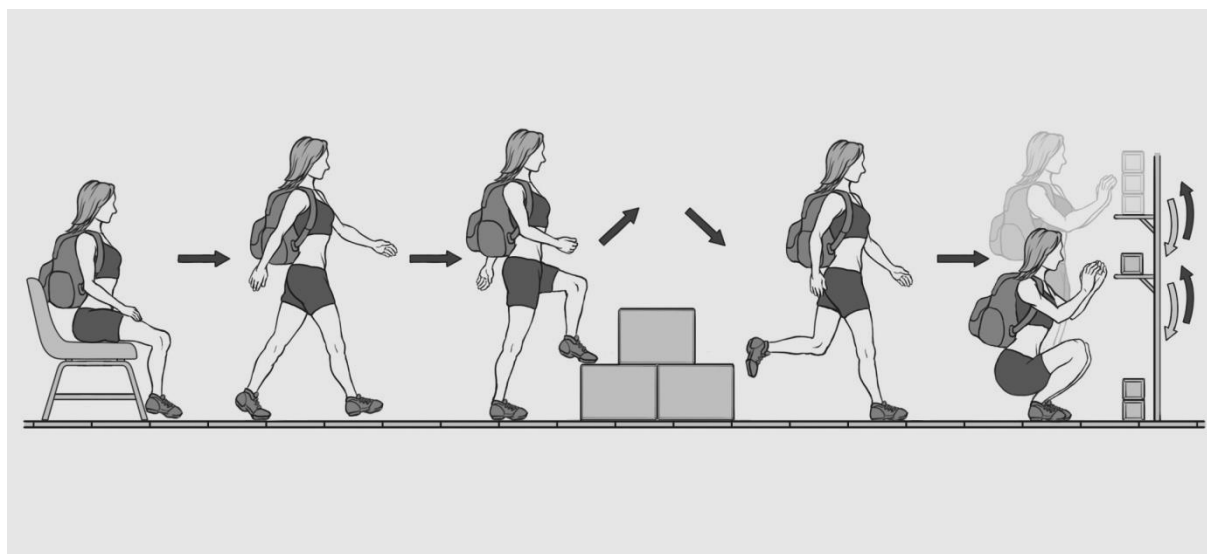


FIGURA 9. Teste de AVD-Glittre. Fonte: Próprio autor.

Existem diversas equações para basear os resultados do teste de AVD-Glittre em indivíduos saudáveis e com doenças pulmonares crônicas, sendo que essas equações são baseadas em dados antropométricos e variáveis demográficas. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), já há pontos de corte, sendo 3 minutos e meio o tempo total de teste para saber se o paciente tem ou não alguma anormalidade na capacidade funcional (REIS et al., 2018). Porém, é necessário observar outros detalhes, sendo que qualquer tipo de alteração no início

do teste pode acarretar em mudanças nas demandas ventilatórias e metabólicas de pacientes (GULART et al., 2017).

O teste de AVD-Glittre gera respostas pulmonares similares ao TC6' (HENA et al., 2018), e mínimas diferenças, como 23 segundos, geram grandes alterações nos seus resultados (GULART et al., 2018). Este teste tem sido o mais recomendado para populações com doenças pulmonares crônicas devido a sua maior abrangência avaliativa (BUI et al., 2017).

1.2 Justificativa

Apesar de o SNA desempenhar um papel fundamental na orquestração da resposta cardiovascular aos estressores, poucos estudos avaliaram a VFC durante um exercício submáximo (BONETE et al., 2019; HA et al., 2019; CORRÊA et al., 2013) e nenhum deles envolveu indivíduos com AR. Nesse contexto, torna-se importante avaliar a VFC durante o exercício submáximo na população de AR, com o intuito de quantificar os efeitos de várias intervenções na modulação autonômica da VFC. Diante do acometimento cardiovascular que ocorre em indivíduos portadores de AR, como miocardite, inflamação pericárdica e defeitos na condutibilidade elétrica cardíaca (GRASSI et al., 1998), torna-se relevante averiguar a VFC nesta população durante um teste funcional de campo (teste de AVD-Glittre). Isto permitirá verificar a correlação da VFC durante o teste de AVD-Glittre com as alterações da função física e da força muscular e, assim, analisá-los de acordo com o diagnóstico clínico da doença.

A avaliação por meio da força muscular periférica torna-se importância devido a sua correlação com testes de funcionalidade. Esses dados possuem relação com a atividade e a progressão da doença, havendo poucos estudos que correlacionam a força muscular periférica com a VFC, sendo nenhum deles em pacientes com AR.

A AR é uma doença multissistêmica onde há processos inflamatórios numa variedade de sítios orgânicos. Isto faz com que diferentes sistemas sejam acometidos e variados receptores neuronais sejam requisitados. Quando estes receptores neurais são requisitados, ocorre uma resposta para o SNA que gera um

feedback positivo ou negativo. Isto, por conseguinte, acarreta um estado de alteração na homeostasia do organismo.

Uma das formas de se quantificar a resposta do SNA, em ambas as divisões, o SNS e o SNP, é a VFC, que baseia-se em quantificar o tempo entre cada sístole ventricular, no qual, durante a leitura de um eletrocardiograma, seria o momento da onda R. O tempo entre cada onda R representa um dado a ser captado e traduzido por um *software* especial, que faz com que tenhamos a resposta autonômica em Hertz. Essa resposta autonômica pode ser definida como *biofeedback* e traz consigo vários fatores que podem ser identificados, como a probabilidade de maior incidência de infarto agudo do miocárdio e pior prognóstico.

A avaliação da VFC durante o teste de AVD-Glittre torna-se fundamental a partir de que, além de ser inédito na literatura, também pode ter uma correlação entre a atividade do SNA e as AVD de pacientes com AR. Esses pacientes, devido sua morbididade, podem possuir uma diminuição da função física; logo, a junção dos meios avaliativos pode permitir futuramente a mensuração dos resultados das intervenções terapêuticas (incluindo a reabilitação funcional) e também a evolução da doença.

1.2.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Os resultados da atual pesquisa poderão contribuir para um maior interesse na utilização da VFC durante o esforço em pacientes com AR. Como consequência, ele poderá permitir, em estudos futuros, traçar perfis autonômicos e prognósticos, assim como o acompanhamento da evolução dos pacientes acometidos pela doença.

1.2.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

As pesquisas relacionadas aos pacientes acometidos com AR tem grande importância devido ao alto custo medicamentoso da doença, o que pode fazer com que a melhora da capacidade funcional impacte na redução dos gastos. Uma pesquisa que teve como objetivo observar os gastos públicos com a doença

mostrou que, em um período de 13 anos, o gasto foi de R\$ 19.446.628,75 para o sistema público de saúde. Os autores identificaram também um perfil de crescimento dos gastos relacionados à AR (GOMES et al., 2017).

1.2.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

A pesquisa com AR utilizando o teste de AVD-Glittre e o cardiofrequencímetro Polar 800 necessitou de baixo investimento para sua realização. Isso mostra um custo-benefício conveniente, pois, para a obtenção das medidas, necessitou-se apenas de equipamentos de fácil obtenção e baixo custo na realização do teste de AVD-Glittre (escada de madeira, mochila e pesos). Entretanto, vale ressaltar que o cardiofrequencímetro, apesar de ainda ter um custo relativamente alto em nosso meio, fornece medidas durante o esforço. Isso pode ser de grande benefício para a prática clínica no monitoramento de portadores de AR.

1.3 Objetivos

1.3.1 Primário/Geral

Analisar as associações entre o comportamento simpático-vagal, a função muscular periférica, a função física e a capacidade funcional medida através do teste de AVD-Glittre em mulheres com AR.

1.3.2 Secundários/Específicos

1. Correlacionar o comportamento simpático-vagal obtido durante o teste de AVD-Glittre com o tempo para realizar as atividades desse teste;
2. Correlacionar o comportamento simpático-vagal obtido durante o teste de AVD-Glittre com a função muscular periférica e a função física.

1.4 Hipóteses

H0= Não há associação entre o comportamento simpático-vagal avaliado através da VFC durante o teste de AVD-Glittre com a capacidade funcional, a função muscular periférica e a função física.

H1= Há associação entre o comportamento simpático-vagal avaliado através da VFC durante o teste de AVD-Glittre com a capacidade funcional, a função muscular periférica e a função física.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

O protocolo experimental foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012. O projeto foi aprovado sob o número CAAE No. 87594518.4.0000.5259 (**ANEXO 2**). Todos os indivíduos participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, após serem informados sobre a natureza do estudo e o protocolo a ser realizado.

2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal e observacional do tipo seccional.

2.2.1 Local de realização do estudo

O presente estudo foi realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Foram recrutados 20 participantes registrados no Ambulatório de Reumatologia da Policlínica Piquet Carneiro (PPC), da UERJ.

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Mulheres com idade ≥ 18 anos portadoras de AR.

2. Estabilidade clínica;

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Mulheres grávidas.
2. Hipertensão não controlada.
3. Usuários de beta-bloqueadores
4. Incapacidade para realizar os exames de capacidade funcional.
5. Dificuldade de locomoção.
6. Artralgia intensa.
7. Interrupção de qualquer teste de forma espontânea.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

As participantes foram diagnosticadas com AR por um médico reumatologista, utilizando critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ALETAHA et al., 2010), com idade superior a 18 anos, inicialmente preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em seguida, foram coletados os dados demográficos e os dados clínicos. Os participantes também foram pesados e medidos utilizando a balança R110 (Welmy, São Paulo, Brasil) para ser realizado o cálculo de índice de massa corporal (IMC), que consiste em massa corporal/altura².

2.4.2 Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

O HAQ-DI foi publicado pela primeira vez em 1980, traduzido e validado em diferentes linguas, e consiste em uma medida subjetiva da função física. Este questionário inclui perguntas acerca de movimentos finos das extremidades superiores e atividades motoras dos membros inferiores. São 20 itens avaliados, divididos em 8 categorias, conforme segue: vestir, levantar, comer, caminhar, higiene, alcance, aderência e atividades habituais (**ANEXO 1**). As respostas dadas

pelos indivíduos são incluídas em uma escala de 0 (sem incapacidade), 1 (com alguma capacidade), 2 (com muita dificuldade) e 3 (impossível de realizar). O escore total é a média dos escores das 8 categorias (KUMAR, et al., 2002). O HAQ-DI foi aplicado antes de se realizar os testes de força de preensão manual e força de quadríceps.

2.4.3 Força de preensão manual

A força de preensão manual (FPM) foi mensurada por meio de um dinamômetro hidráulico isométrico (SH5001, Saehan Corporation, Coreia) na mão do lado dominante do corpo. Os testes seguiram as recomendações prévias (CROSBY, et al., 1994). As participantes ficavam sentadas com o cotovelo fletido a 90° e o antebraço em posição neutra. Em seguida, eram realizadas 3 contrações voluntárias máximas com intervalos de 60 s entre os testes, sendo o maior valor utilizado para análise.

2.4.4 Força de quadríceps

A força de quadríceps foi mensurada através de um dinamômetro de tração com capacidade do sensor de 200 kg (E-lastick 5.0, E-sporte SE, Brazil). A amplitude de movimento na execução do teste foi determinada em 90°, começando a partir de 90° com o joelho em flexão. A força máxima foi avaliada após uma contração sustentada de 5 s na perna dominante, sendo que o maior valor de 3 tentativas com intervalos de 1 min foi considerado para análise (JUSTO et al., 2017).

2.4.5 Teste de AVD-Glittre

Foi avaliada a capacidade funcional associada à habilidade em realizar as AVD utilizando-se o teste de AVD-Glittre (**Figura 10**). De forma detalhada, este teste é descrito da seguinte forma; o teste se inicia com o participante sentado, com uma mochila nas costas com um peso pré-selecionado de 2,5 kg para mulheres. Em seguida, o participante se levanta, percorre um trajeto de 10 m no qual existe uma escada posicionada no meio do trajeto, com dois degraus de 17 cm de altura e 27

de comprimento cada, nos quais o participante deve subir e descer. Após isso, o indivíduo, ao chegar ao final do trajeto, se depara com uma estante com 2 prateleiras, contendo 3 objetos de 1 kg. O participante tem que mudar o local no qual estão os objetos da prateleira, de forma única da prateleira mais alta até a prateleira de baixo e depois colocar os objetos no chão; após isso é realizado o caminho reverso da disposição dos artefatos. Terminada a sequência, o participante retorna à cadeira, passando novamente pela escada e senta-se. O ciclo é repetido 5 vezes, o mais rápido possível (FERNANDES-ANDRADE et al., 2017; MARTINS et al., 2018).

2.4.6 Análise da variabilidade da frequência cardíaca

Para o registro e análise da VFC, foi utilizado o cardiofrequencímetro polar V800 (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia), sendo sua tira elástica fixada de acordo com as instruções do manual do fabricante, no tórax da participante, de modo que pudesse se aderir à pele para a correta obtenção dos dados. A VFC foi analisada durante todo o teste de AVD-Glittre, desde o momento em que a participante levantava da cadeira até o momento em que ela finalizava a última volta. Os intervalos R-R captados pelo cardiofrequencímetro foram exportados para o *software Kubios HRV* (versão 2.0.; Biomedical Signal Analysis Group, Kuopio, Finlândia) para o cálculo dos índices de VFC através das medidas em domínio de tempo, domínio de frequência e utilização do gráfico de análise não linear de Poincaré. As medidas na análise do domínio de tempo foram as seguintes: média dos intervalos RR; FC máxima; SDNN que representa a atividade autonômica global; RMSSD que representa a modulação vagal; pNN50 que também representa a modulação vagal; e a variabilidade dos intervalos R-R (TINN) que representa a atividade autonômica global. As medidas na análise do domínio de frequência foram as seguintes: potência total (ms^2) que é a potência no espectro da HR entre 0,003-0,40 Hz; esta foi especificada como LF (0,04-0,15 Hz) que é um marcador predominantemente de atividade simpática e HF (0,16-0,4 Hz) que é um marcador de atividade parassimpática; razão LF/HF representa o equilíbrio simpático-vagal onde um alto valor dessa razão indica dominância simpática do impulso autonômico

cardíaco. Finalmente nós avaliamos o gráfico de Poincaré que gera medidas não lineares, conforme segue: SD1, que descreve a variabilidade de curto prazo (representa modulação parassimpática); SD2, que descreve a variabilidade de longo prazo (representa atividade autonômica cardíaca global); razão SD2/SD1; e ApEn, que indica a complexidade do ANS. O registro e a análise foram feitos conforme descritos pela *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (1996). No geral, resultados referentes vagais reduzidos resultam em parâmetros mais baixos de VFC, exceto para FC, intervalos R-R e razão LF/HF, que aumentam.

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Mensuração da VFC obtida durante as múltiplas tarefas incorporadas ao teste de AVD-Glittre.

2.5.2 Desfecho secundário

Diante do resultado do teste de AVD-Glittre, teste de função física HAQ-DI e dos testes de força de preensão manual e extensão de quadríceps; mostrou que foi possível observar o impacto que a AR tem sobre os indivíduos observando uma correlação dessas avaliações com o estresse simpático-vagal a partir da mensuração da VFC.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

O cálculo do tamanho da amostra foi feito no *software MedCalc 8.2* (*MedCalc Software* Mariakerke, Bélgica). Uma vez que o desfecho principal foi a associação entre o comportamento simpático-vagal e o tempo para realizar as

múltiplas tarefas do teste de AVD-Glittre em mulheres, o tamanho da amostra foi calculado com o objetivo de alcançar uma correlação de pelo menos 0,4. Com uma análise bidirecional aceitando alfa de 0,05 e beta de 0,20, o tamanho estimado da amostra foi de 28 indivíduos.

2.6.2 Variáveis de desfecho

Medidas obtidas através da mensuração da VFC durante as AVD simuladas no teste de AVD-Glittre.

2.6.3 Variáveis de exposição

Tempo total do teste de AVD-Glittre; HAQ-DI; força de preensão manual e força de quadríceps.

2.6.4 Variáveis de controle

Idade; gênero; peso; altura; índice de massa corporal; tempo de atividade da doença.

2.6.5 Análise estatística

Foram aplicados métodos não paramétricos, pois todas as variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana) de acordo com a rejeição da hipótese de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Os resultados foram expressos pelos valores da mediana e intervalos interquartis ou pelas frequências (percentagens). A associação entre as variáveis da VFC foi feita pelo coeficiente de correlação de Spearman (r_s). As diferenças foram consideradas significantes quando $P < 0,05$. A análise dos dados foi realizada por utilizar o software SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA).

2.6.6 Disponibilidade e acesso aos dados

O banco de dados será disponibilizado na íntegra, após a de identificação dos participantes, via plataformas digitais como material anexo às submissões.

2.7 Apoio financeiro

Segue especificações nos **Quadro 5**.

Quadro 5. Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
33.654.83 1/0001-36	CNPq	Auxílio à pesquisa	central.atendimento@faperj.br	(21) 2333- 2000
30.495.39 4/0001-67	FAPERJ	Auxílio à pesquisa	atendimento@cnpq.br	(61) 3211 4000
00.889.83 4/0001-08	CAPES	Bolsa	sic@cnpq.br	0800 616161 Opção 7

Capítulo 3 Produção Intelectual

3.1. Artigo #1

3.1.1. Metadados do artigo #1.

Journal:	<i>Asian Journal of Sports Medicine</i>
Two-year Impact Factor (YEAR)¹:	1,22
Classificação Qualis (ANO)²:	B1
Submetido/Revisado/Aceito em:	Publicado em junho/2020

3.1.2. Contribuição dos autores do artigo #1 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*³.

Iniciais dos autores, em ordem:	ABAJ	ASF	ACBA	LPASN	CFR	JVP	AJL
Concepção	X			X		X	X
Métodos	X	X	X				X
Programação	X		X	X			X
Validação	X	X					X
Análise formal	X	X			X	X	X
Investigação	X	X	X	X			X
Recursos	X					X	X
Manejo dos dados	X	X					X
Redação do rascunho	X						X
Revisão e edição	X	X	X	X	X	X	X
Visualização	X				X	X	X
Supervisão	X				X	X	X
Administração do projeto	X						X
Obtenção de financiamento							X

¹ Disponível para consulta em: www.scimagojr.com

² Disponível para consulta em: www.sucupira.capes.gov.br

³ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

Artigo publicado na revista *Asian Journal of Sports Medicine*

Cardiac Autonomic Control in Women with Rheumatoid Arthritis during the Glittre Activities of Daily Living Test

Running title: Cardiac autonomic control in rheumatoid arthritis

Authors names and affiliations:

Antonio Beira de Andrade Junior,¹ Arthur de Sá Ferreira,¹ Ana Carolina Brandão Assis,¹ Leila Paula Alves da Silva Nascimento,¹ Christiane Fialho Ribeiro², Jannis Vasileios Papathanasiou^{3,4}, and Agnaldo José Lopes^{1,*}

¹ Rehabilitation Sciences Post-Graduate Program, Augusto Motta University Center (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

² Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro, Brazil

³ Department of Medical Imaging, Allergology and Physiotherapy, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

⁴ Department of Kinesitherapy, Faculty of Public Health, Medical University of Sofia, Bulgaria

Abstract

Background: Cardiovascular autonomic dysfunction is one of the most common complications in rheumatoid arthritis (RA), which can be assessed by heart rate variability (HRV) analysis. Because the autonomic nervous system plays an important role in

orchestrating the cardiovascular response to stressors, assessing HRV during exercise is critical. The Glittre Activities of Daily Living test (GA-T) was recently proposed as a multitask field test that requires the performance of the upper and lower limbs, both of which are affected in individuals with RA.

Objective: This study was conducted to evaluate autonomic impairment by HRV in women with RA using the GA-T and to correlate these changes with physical functioning and muscle strength.

Methods: This cross-sectional study enrolled 20 women (median [interquartile range]: age 55 [47.5–68.8] years) with RA (time since diagnosis: 15 [6.50–23.5] years) who underwent HRV assessment during GA-T. They also underwent physical functioning assessment through the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and handgrip strength (HGS) and quadriceps strength (QS) measures.

Results: The GA-T time exhibited significant correlations with the following HRV indices: root mean square of successive differences (RMSSD, $r_s = -0.451$, $P = 0.041$), proportion of iRR differing by > 50 ms from previous intervals (pNN50, $r_s = -0.697$, $P = 0.0006$), high frequency (HF, $r_s = -0.693$, $P = 0.0007$), standard deviation of the points perpendicular to the line-of-identity (SD1, $r_s = -0.476$, $P = 0.034$), and approximate entropy (ApEn, $r_s = 0.545$, $P = 0.013$). In addition, the HAQ-DI exhibited significant correlations with the following HRV indices: pNN50 ($r_s = -0.467$, $P = 0.038$) and HF ($r_s = -0.444$, $P = 0.049$). We did not observe significant correlation between the HRV indices during the GA-T and the muscle strength measures (HGS and QS).

Conclusions: In women with RA, the longer the required to perform the GA-T the worse their parasympathetic modulation, sympathetic-vagal imbalance, and complexity of the autonomic nervous system (i.e., increased index of ApEn) were. Physical functioning level was also related to vagal modulation.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Heart rate variability, Autonomic control, Functional capacity

1. Background

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common autoimmune inflammatory disease in the adult population, mainly affecting women aged between 40-50 years (1). This condition is marked by symmetrical polyarthritis of small and large joints with consequent synovial involvement and joint degradation. Pain, deformities, and even bone and cartilage destruction may occur as a consequence of progressive damage to the musculoskeletal system (2). Joint abnormalities combined with the systemic impact of the disease, cardiovascular (CV) and pulmonary abnormalities included, may lead to a progressive loss of functional capacity and decreased activities of daily living (ADLs) (3).

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in individuals with RA and are responsible for up to 50% of deaths (4-7). Individuals with RA undergo cardiovascular events at rates 1.5–2 times higher than those of the general population, with an increased risk of myocardial infarction, heart failure, cardiac arrhythmia, cardiac arrest, and sudden death (8, 9). In addition to conventional risk factors, autoimmunity, chronic inflammation, and autonomic dysfunction may play a role in the etiopathogenesis of CVD (10, 11). In RA, all structures of the CV system may be involved and although CVD may be clinically silent, in some cases it can become severe and increase the risk of death (10). Thus, the increased morbidity and mortality justify the diagnosis and early treatment of CVD in the population with RA.

CV autonomic dysfunction is one of the most common RA complications; it occurs in approximately 60% of cases and may precede the development of arthritis (5, 6, 12, 13).

Despite the high frequency of CV autonomic dysfunction, studies assessing the autonomic nervous system (ANS) imbalance in individuals with RA are scarce, and the data available are conflicting (5-7, 13). In this context, heart rate variability (HRV) analysis has emerged in recent years as a practical, reproducible, and noninvasive method to assess ANS activity and integrity (4). HRV reduction is an indicator of abnormal and insufficient adaptability of the ANS; it is the expression of an increase in the activity of the sympathetic nervous system and a reduction in the activity of the parasympathetic nervous system, and it is associated with a high risk of CV events (4, 7, 13).

Some studies have discussed connections between the ANS and the autoimmunity associated with RA; thus, it is believed that autoantibodies directed against ANS structures may play an important role in the pathogenesis of autonomic dysfunction (4, 13). CV autonomic dysfunction is also linked to physical inactivity and is more prevalent in people who suffer from chronic pain, as is the case of those with RA (12). HRV is altered in subjects with RA (7); therefore, the assessment of autonomic function using HRV may be useful as part of the CV risk assessment. The utility of HRV assessment can be extended to a timely diagnosis of the altered autonomic function associated with increased mortality in individuals with RA (7).

Although the ANS plays a key role in orchestrating the CV response to stressors, few studies have evaluated HRV during submaximal exercise (14-16), but none of them involved individuals with RA. In this context, it is important to evaluate HRV during submaximal exercise in the RA population to quantify the effects of various interventions on the autonomic modulation of heart rate (HR). Recently, the Glittre-ADL test (GA-T) was proposed; it consists of a set of activities that simulate ADLs, such as arm activities performed without support, rising from a chair, walking, going up and down steps, reaching, handgrip, and carrying weight (17). Thus, assessment of HRV during the performance of the

GA-T may be interesting in people with RA because this field test involves tasks that require both the upper and lower limbs, which are affected in individuals with RA. Considering that systemic immunoregulatory impairment and CV autonomic dysfunction are among the main components of RA, we hypothesized that the reduced HRV during exercise may be related to a longer time to perform the GA-T multitasks, physical dysfunction and reduced muscle strength.

2. Objectives

To evaluate autonomic impairment through HRV in women with RA during the GA-T and to correlate these changes with physical functioning and muscle strength.

3. Methods

3.1. Participants

A cross-sectional study was conducted between June 2019 and January 2020 with 20 women (of 27 eligible) with RA aged ≥ 18 years who attend regularly at the Piquet Carneiro Polyclinic of the State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. The study participants came from a convenience sample. All participants were diagnosed by a rheumatologist using previously proposed RA diagnostic criteria (18). The exclusion criteria were the following: previous diagnosis of hypertension, diabetes mellitus, angina pectoris, myocardial infarction, congestive heart failure, or peripheral neuropathy; any clinically diagnosed RA-related CVD; the use of drugs that could affect autonomic functions, such as antihypertensives and diuretics; prior surgery of the upper limb, hip or lower limb; and joint pain or limitation that could impair GA-T performance using the Clinical Disease Activity Index (CDAI) > 10 points (19). The study was approved by the Research Ethics Committee

of the State University of Rio de Janeiro under No. 87594518.4.0000.5259, and all participants signed the informed consent form.

3.2. Clinical Disease Activity Index (CDAI)

All subjects were evaluated by the CDAI, which is calculated from the following four variables: tender joint count, swollen joint count, patient global assessment of disease activity using a visual analog scale, and physician global assessment of disease activity (20). The CDAI varies between 0–76 points; higher values indicate higher disease activity (21).

3.3. Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Subjective measurement of physical functioning was performed using the HAQ-DI. This questionnaire includes questions about the fine movements of the upper limbs and the motor activities of the lower limbs. It includes 20 items divided into 8 categories as follows: dressing, rising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and common activities. Respondents give their answers using a scale from 0 (no disability) to 3 (complete disability). The total score is the average score of the eight categories (22).

3.4. Handgrip strength

Handgrip strength (HGS) was measured using an isometric hydraulic dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) and the hand on the dominant side of the body. The tests followed previous recommendations (23). Participants sat with the elbow flexed at 90° and forearm in the neutral position. Three maximal voluntary contractions were performed at 60-second intervals between tests, and the highest value was used for analysis.

3.5. Quadriceps strength

Quadriceps strength (QS) was measured using a tensile dynamometer with a sensor capacity of 200 kg (E-lastec 5.0, E-sport SE, Brazil). Range of motion was determined at 90°, starting at 90° with the knee flexed. Maximum force was assessed after a 5-second sustained contraction in the dominant leg, and the highest value of 3 attempts with 1-min intervals was considered for analysis (24).

3.6. Glittre ADL test

The GA-T (Figure 1) was performed as previously described (17); it consists of carrying a backpack with a weight of 2.5 kg and walking along a 10-m long circuit. According to the GA-T protocol, the participant starts from a sitting position and walks a trajectory that includes a ladder in the middle with two steps up and down. At the end of the circuit, the participant encounters a bookshelf with 3 objects weighing 1 kg each positioned on the highest shelf; the participant is required to move the objects one at a time with both hands from the highest shelf to the lowest one and then to the floor. Then, the objects are replaced on the lowest shelf and then moved to the highest shelf. Then the participant follows the same circuit to return to the starting point. To perform the test, the participant must complete 5 laps in the shortest possible time. The protocol was performed twice at a 30-min interval, and the shortest time was used for data analysis (25).

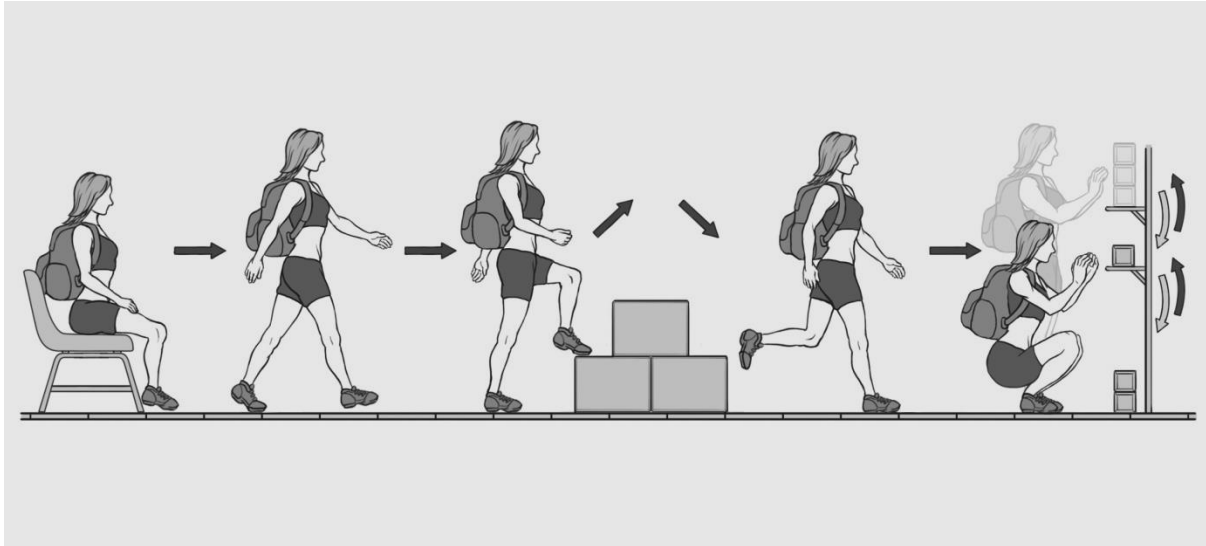


Figure 1. Scheme showing the Glittre ADL-test protocol

3.7. Recording of autonomic tone

A telemetric cardiac monitor V800 (Polar Electro Oy, Kempele, Finland) was used to record and analyze the HRV, with its elastic strap fixed to the chest of the participant according to the instructions in the product manual so that it adhered to the skin for correct data collection. The HRV was analyzed throughout the GA-T, from the moment the participant rose from the chair until the end of the last lap. Signals of R-R intervals (iRR) captured by the cardiac monitor were exported to the Polar Flow software (Polar Electro Oy, Kempele, Finland) and then to Excel software. The results were stored in text files and transferred to the Kubios HRV software (version 2.0; Biomedical Signal Analysis Group, Kuopio, Finland) for the calculation of HRV indices through the measurements in the time domain, frequency domain, and nonlinear analysis. The measurements in the time domain analysis were as follows: mean iRR; maximum heart rate (max HR); standard deviation of all iRR (SDNN), which represents global autonomic activity; root mean square of successive differences (RMSSD), which represents vagal modulation; proportion of iRR differing by > 50 ms from previous intervals (pNN50), which also represents vagal modulation; and iRR variability (TINN), which represents global autonomic activity (26). The measurements in the

frequency domain analysis were as follows: total power (ms^2), which is the power in the HR spectrum between 0.003-0.40 Hz and was specified as low frequency [LF, (0.04–0.15 Hz)], which is a predominant marker of sympathetic activity, and high frequency [HF, (0.16–0.4 Hz)], which is a marker of parasympathetic activity; the LF/HF ratio represents the sympathetic-vagal balance, and a high value for this ratio indicates sympathetic dominance of the cardiac autonomic pulse (26). Finally, we evaluated the following nonlinear measures: standard deviation of the points perpendicular to the line of identity (SD1), which describes the short-term variability (represents parasympathetic modulation); standard deviation along the line of identity (SD2), which describes the long-term variability (represents global cardiac autonomic activity); SD2/SD1 ratio; and approximate entropy (ApEn), which indicates the complexity of the ANS. The recording and analysis were performed as described by the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (27).

3.8. Statistical analysis

Nonparametric methods were applied because none of the variables presented a normal distribution (Gaussian) according to the rejection of the normality hypothesis as assessed by the Shapiro-Wilk test. The results are expressed as median and interquartile ranges or as frequencies (percentages). Comparisons between patients without medication and those using methotrexate or leflunomide in relation to HRV indices were performed using the Mann-Whitney test. The relation between the HRV variables and the other study variables was determined using the Spearman correlation coefficient (r_s). Differences and correlations were considered significant when $P < 0.05$. Data analysis was performed using SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

4. Results

Among the 27 women with RA who were evaluated for inclusion in the study, 7 were excluded for the following reasons: history of hypertension ($n = 2$), history of diabetes mellitus ($n = 2$), previous report of myocardial infarction ($n = 1$), previous report of congestive heart failure ($n = 1$), and absence of mobility ($n = 1$). The median age was 55 (47.5–68.8) years, and the median time since diagnosis was 15 (6.50–23.5) years. Regarding anthropometric data, the median values for weight, height, and body mass index (BMI) were 70.5 (53.5–81.1) kg, 155 (149–163) cm, and 26.7 (22.6–30.6) kg/m², respectively. The most commonly used medications were methotrexate (by 14 patients) and leflunomide (by 7 patients). The median value for the CDAI was 6.50 (2–9.20) points, while the median value for the HAQ-DI was 0.96 (0.34–1.39) points. Regarding muscle strength, the median values for HGS and QS were 18 (8.3–20) kgf and 20 (16–27.8) kgf, respectively. No participant had a history of smoking. The anthropometric data, physical functioning, and muscle strength are shown in Table 1.

The median time required to perform the GA-T tasks was 300 (243–405) s, which was 93.2% higher than the expected time to complete it using the predicted Brazilian values for healthy women with the same anthropometric characteristics (25). The greatest difficulties reported by the participants at the end of the GA-T were, in descending order, squatting to perform the bookshelf tasks ($n = 11$), the ladder tasks ($n = 4$), the chair tasks ($n = 2$), the grip tasks ($n = 2$), and no difficulties ($n = 1$). The GA-T data and the HRV measurements obtained during the GA-T are shown in Table 1.

Table 1 Glittre-ADL Test and Heart Rate Variability Data^a

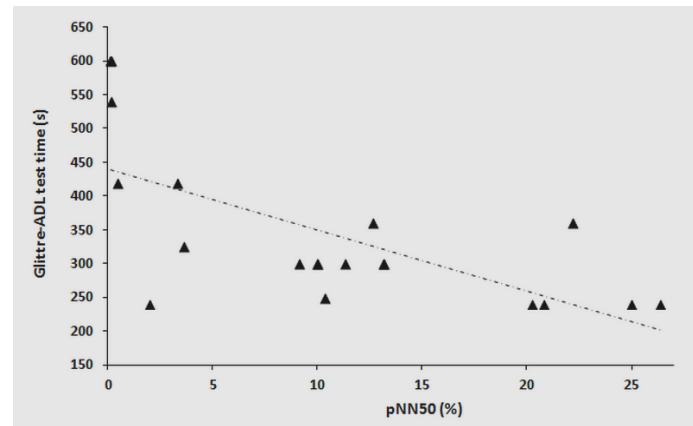
Variables	Women with Rheumatoid Arthritis
Glittre Activities of Daily Living test	
Total time, s	300 (243–405)
Heart rate variability	
HR pre-test, bpm	85 (74–92.3)
max HR, bpm	118 (112–139)
mean iRR, ms	568 (494–595)
SDNN, ms	15.9 (9.23–26.7)
RMSSD, ms	24.6 (7.64–45.7)
pNN50, %	10.2 (2.30–18.5)
TINN, ms	137 (62–210)
Total power, ms ²	799 (132–1583)
LF, ms ²	89.5 (25–148)
LF, nu	71.6 (37.8–80.4)
HF, ms ²	52 (16.5–193)
HF, nu	28.3 (19.6–62.2)
LF/HF	1.21 (0.73–1.84)
SD1, ms	18.7 (5.72–34.9)
SD2, ms	17.6 (11–29.4)
SD2/SD1	1.18 (0.99–2.21)
ApEn	0.89 (0.59–1.19)

Abbreviations: HR, heart rate; iRR; R-R intervals; SDNN, standard deviation of all iRR; RMSSD, root-mean square of successive differences; pNN50, proportion of iRR differing by > 50 ms from previous intervals; TINN, iRR variability; LF, low frequency; HF, high frequency; SD1, standard deviation of the points perpendicular to the line-of-identity; SD2, standard deviation along the line-of-identity (SD2); ApEn, approximate entropy.

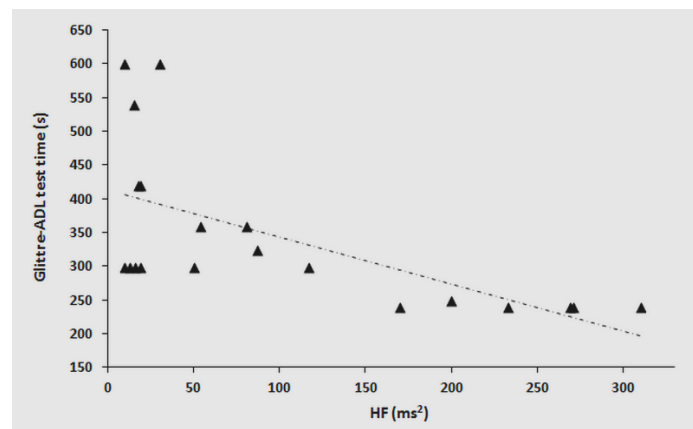
^aValues expressed as median and interquartile interval values.

The relationship between the HRV measurements, the time to perform the GA-T tasks, the HAQ-DI, the HGS, and the QS are shown in Table 2 and Figure 2. In time domain analysis, the time required to perform the GA-T multitasks showed significant correlations with RMSSD and pNN50; the HAQ-DI showed significant correlation with pNN50. In frequency domain analysis, we observed that the time required to perform the GA-T multitasks significantly correlated with total power, HF and LF/HF, while the HAQ-DI showed significant correlations with total power and HF. In nonlinear measures analysis, the time required to perform the GA-T multitasks showed significant correlations with SD1, SD2/SD1, and ApEn.

(A)



(B)



(C)

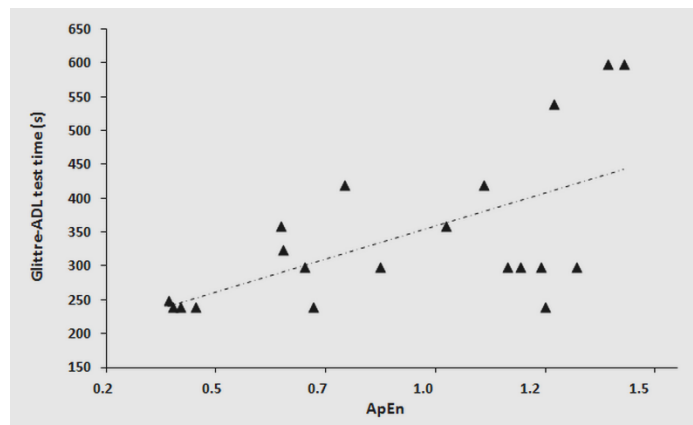


Figure 2. Relationship of the Glittre-ADL test time with the proportion of iRR differing by > 50 ms from previous intervals (pNN50) ($r_s = -0.697$, $P = 0.0006$) (A), the high frequency in heart rate variability (HF) and the Glittre-ADL test time ($r_s = -0.693$, $P = 0.0007$) (B) and the approximate entropy (ApEn) and the Glittre-ADL test time ($r_s = 0.545$, $P = 0.013$) (C)

Table 2 Spearman's Correlation Coefficients between Heart Rate Variability, Glittre ADL-Test, Physical Function, and Muscle Strength

Variables	Total time, s		HAQ-DI, points		HGS, kgf		QS, kgf	
	r_s	P Value	r_s	P Value	r_s	P Value	r_s	P Value
Time domain analysis								
max HR, bpm	-0.140	0.56	-0.019	0.94	-0.075	0.75	0.375	0.10
mean iRR, ms	0.155	0.51	0.002	0.99	0.186	0.43	-0.414	0.069
SDNN, ms	-0.288	0.22	-0.208	0.38	0.332	0.15	0.236	0.32
RMSSD, ms	-0.451	0.041	-0.184	0.44	0.154	0.52	0.362	0.12
pNN50, %	-0.697	0.0006	-0.467	0.038	-0.052	0.83	0.060	0.80
TINN, ms	-0.293	0.21	-0.083	0.73	0.162	0.50	0.264	0.26
Frequency domain analysis								
Total power, ms ²	-0.683	0.0009	-0.514	0.021	0.053	0.82	0.294	0.21
LF, ms ²	0.201	0.39	-0.259	0.27	-0.082	0.73	0.148	0.53
LF, nu	0.198	0.40	-0.013	0.96	0.041	0.86	-0.075	0.75
HF, ms ²	-0.693	0.0007	-0.444	0.049	0.034	0.89	0.325	0.16
HF, nu	-0.209	0.38	0.005	0.98	-0.067	0.78	0.081	0.73
LF/HF	0.486	0.029	0.397	0.083	-0.064	0.79	-0.276	0.24
Nonlinear measures								
SD1, ms	-0.476	0.034	-0.265	0.26	0.155	0.51	0.235	0.32
SD2, ms	-0.253	0.28	-0.172	0.47	0.298	0.20	0.178	0.45
SD2/SD1	0.498	0.025	0.259	0.27	-0.035	0.88	-0.307	0.19
ApEn	0.545	0.013	0.355	0.12	-0.269	0.25	-0.385	0.094

Abbreviations: HR, heart rate; iRR; R-R intervals; SDNN, standard deviation of all iRR; RMSSD, root-mean square of successive differences; pNN50, proportion of iRR differing by > 50 ms from previous intervals; TINN, iRR variability; LF, low frequency; HF, high frequency; SD1, standard deviation of the points perpendicular to the line-of-identity; SD2, standard deviation along the line-of-identity (SD2); ApEn, approximate entropy. Bold type indicates significant correlations.

We did not observe significant correlation between the HRV indices during the GA-T multitasks and the muscle strength measures (HGS and QS). In addition, we did not observe significant correlation between the HRV indices during the GA-T multitasks and the following variables: time since diagnosis of RA, BMI, and CDAI. When comparing patients without medication to those using methotrexate or leflunomide in relation to HRV indices, no significant difference was found.

5. Discussion

The ANS is an important regulatory system that participates in the maintenance of homeostasis. Accurate coordination of the ANS with other organ systems, including the immune system, is of great importance for addressing disturbances of internal and external environments. Considering that immunoregulatory impairment at the local and systemic levels is one of the main components of RA, we evaluated the HRV during GA-T tasks in women with RA. The main findings of the present study were that in women with RA, worse vagal modulation during the GA-T tasks was correlated with a longer time to perform the GA-T. In these women, sympathetic-vagal imbalance and complexity of the ANS were correlated with greater difficulty in performing the tasks of the GA-T. Moreover, there is a relationship between the level of physical functioning and vagal modulation. To our knowledge, this is the first study to evaluate HRV in women with RA during a field test.

Adjustments of the ANS in the heart and blood vessels are necessary to mediate the cardiovascular responses required to meet the metabolic demands of skeletal muscle during exercise (28). We used the GA-T to evaluate sympathetic-vagal behavior during exercise in women with RA; the GA-T is a more complete assessment than the 6-min walk test (6 MWT) for evaluating functional capacity because it better mimics situations of the ADLs and more reliably portrays the burden that patients experience in their daily lives (17). Our sample

required almost twice as much time as expected to complete the GA-T, suggesting the multiple manifestations of RA may have had a significant impact on the performance of the test, including cardiovascular and musculoskeletal impacts caused by RA, both of which are often subclinical (1, 2). Although the anti-inflammatory treatments used by individuals with RA—such as corticosteroids and anti-TNF- α therapy—can improve endothelial function by decreasing inflammatory responses and improving HRV, methotrexate can cause endothelial dysfunction due to hyperhomocysteinemia, direct damage to the endothelium, and increased oxidative stress (29). Since 70% of our sample used methotrexate, it is possible that this drug has had an impact on our results.

In the study of autoimmune diseases, premises are focused on how prominent inflammation can spread to impact the CV system. Autonomic dysfunction is a risk factor for CVD, and parasympathetic autonomic dysfunction has been linked to key features of RA, such as inflammation, physical inactivity, and pain (12). In the present study, we observed that during the GA-T, the worse the parasympathetic modulation (represented by the RMSSD, pNN50, HF, and SD1 indices) was, the longer the time required to perform the tasks of the test. In line with our results, a recent meta-analysis showed significantly lower markers of cardiac parasympathetic modulation, measured as RMSSD and HF, in people with RA compared to healthy controls (12). Yadav et al. (7) and Anichkov et al. (30) used a short-term analysis electrocardiogram and 24-h Holter recordings, respectively, and observed that subjects with RA had significantly lower indices denoting parasympathetic activity compared to healthy controls. This reduction in parasympathetic activity may play a key role in the development of ventricular tachyarrhythmias in RA and may be related to the higher incidence of sudden death in this population. Interestingly, individuals with RA who have relatively high tonus of the vagus nerve—higher parasympathetic parameters measured by HRV—respond better to antirheumatic therapies (5).

Exercise usually increases sympathetic modulation and reduces parasympathetic modulation and overall HRV (31). In this study, sympathetic-vagal imbalance—especially represented by the LF/HF and SD2/SD1 ratios—was associated with greater difficulty performing the GA-T tasks. Consistent with our findings, Bonete et al. (14) evaluated cardiac autonomic control using HRV measurements in patients with type 2 diabetes mellitus during the 6 MWT. In that study, participants with diabetes exhibited lower HRV with a lower parasympathetic impulse, which was represented by the reduction of RMSSD during all phases of the 6 MWT compared to healthy controls. Moreover, the impairment of autonomic control in orthostasis, represented by lower HRV (SDNN and total power), was correlated with lower exercise capacity. Here, it is important to note that while the 6 MWT only incorporates a walking task, the GA-T incorporates multiple tasks that are similar to ADLs. Thus, an important aspect of the present study is that the GA-T combined with HRV analysis may be a useful tool for screening individuals with RA who have an increased risk of CVD. Cumulative evidence indicates that ANS and the immune system are the main contributors to the pathogenesis of CVD in RA (6). It can be argued that over time, worse parasympathetic modulation during exercise may play a role in the pathophysiology of CVD in this population. This observation warrants further investigation.

Autonomic control of the CV system involves an important homeostatic process, which reflects the physiological adaptation that must occur to meet the various metabolic needs imposed on an organism. This adaptive ability of the CV system depends on a complex interaction between its different components and the nervous system. In this sense, an interesting finding in our study was the relationship between the complexity of the ANS, which was evaluated by ApEn, and the time required to perform the GA-T tasks. Large ApEn values indicate high complexity and chaoticity, while lower ApEn values indicate a more regular signal (32). Importantly, ApEn has been reported as a useful measure to predict the

individual risk for CVD (33). However, the effects of GA-T activities on the complexity of HRV in people with RA found in the present study are unprecedented and cannot be compared to other studies.

It is increasingly evident that CVD progression depends on the interaction between the ANS and the peripheral target tissues it regulates (34). In addition to measuring HRV, other tests can be used to assess CV autonomic neuropathy, including the measurement of HR and of the blood pressure responses to the standing maneuvers, the Valsalva maneuver, HGS or knee extensions (28, 35). Although we did not measure the HRV during the muscle strength measurement tasks, we did not observe any relationship between the HRV indices and the HGS and QS values. This finding is in contrast to the pathophysiology of the RA, which affects several peripheral joints, with destruction of the affected joints and subsequent impairment of normal function (2); furthermore, a relationship between low HGS and CVD is also well established in the literature (36). Thus, the absence of a relationship between the HRV indices and the HGS and QS values in the present study can be explained at least in part by the fact that we excluded patients with important tender or swollen joints (CDAI > 10), which may have positively impacted in muscle strength measurements. It is also worth mentioning that the sample size is small, which may also have influenced both the estimated effect and statistical significance of the correlation analysis.

Another important point that should be highlighted in our study was the correlations found between the HAQ-DI, which evaluates physical functioning, and the vagal modulation indices obtained during the GA-T. It is possible that the poor vagal modulation in RA may be better evidenced during ADLs, since both the HAQ-DI and GA-T incorporate measurements during ADLs that require activities involving the upper and lower extremities. Finally, it is worth noting that, in line with our findings, Aydemir et al. (35) also found no relationship between autonomic neuropathy and RA duration. This supports the recent evidence that the

ANS status triggers the chronic inflammation of RA, and once the process has been triggered, the restoration of the sympathetic-vagal balance becomes independent of the duration of the disease (37).

We must recognize the limitations of the present study. First, the sample size was small, and we did not use a control group; however, we were careful to eliminate confounders that could compromise the results. Second, we evaluated only women, although RA is much more common in women than in men (38). Third, we did not evaluate each of the GA-T activities separately, which could have helped to better explain our findings. Fourth, we did not measure the HRV indices of the participants in a standard maximal graded exercise test to compare with the results of HRV during the GA-T multitasks. Finally, the HRV was the only tool used to evaluate ANS function; thus, the inclusion of tests such as the analysis of blood pressure variability could add information and support the results obtained through HRV analysis. Despite these limitations, our results can serve as a starting point for further studies to assess the integrity of the autonomic control during exercise testing (including GA-T) with a greater number of patients and different degrees of RA activity. Altogether, measuring HRV combined with the GA-T may allow serial evaluations of individuals with RA at different time points, including assessments of therapeutic response, as these two tests are easy to perform and are noninvasive.

5.1. Conclusions

The longer women with RA take to perform the tasks of the GA-T, the worse their parasympathetic modulation, sympathetic-vagal imbalance, and ANS complexity are. Moreover, there is a relationship between the level of physical functioning and vagal modulation.

References

1. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis: a 17-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2001;**20**(2):123–7. doi: 10.1007/pl00011191. [PubMed: 11346224].
2. Roma I, de Almeida ML, Mansano Nda S, Viani GA, de Assis MR, Barbosa PM. Quality of life in adults and elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2004;**54**(4):279–86. doi: 10.1016/j.rbr.2014.03.025. [PubMed: 25627223].
3. Rodrigues R, Ferraz RB, Kurimori CO, Guedes LK, Lima FR, de Sá-Pinto AL, et al. Low-load resistance training with blood flow restriction increases muscle function, mass and functionality in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2019. doi: 10.1002/acr.23911. [PubMed: 31033228]. [Epub ahead of print]
4. Zimmermann M, Vodicka E, Holman AJ, Garrison LP Jr. Heart rate variability testing: could it change spending for rheumatoid arthritis patients in the United States? An exploratory economic analysis. *J Med Econ*. 2018;**21**(7):712–20. doi: 10.1080/13696998.2018.1470519. [PubMed: 29701508].
5. Koopman FA, van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. *J Intern Med*. 2017;**282**(1):64–75. doi: 10.1111/joim.12626. [PubMed: 28547815].
6. Adlan AM, Lip GY, Paton JF, Kitas GD, Fisher JP. Autonomic function and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;**44**(3):283–304. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.003. [PubMed: PMID: 25151910].
7. Yadav RK, Gupta R, Deepak KK. A pilot study on short term heart rate variability & its correlation with disease activity in Indian patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res*. 2012;**136**(4):593–8. [PubMed: 23168699]. [PubMed Central: PMC3516026]

8. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev.* 2019;**18**(7):679–90. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.005. [PubMed: 31059840].
9. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, Stogiannis D, Rahman A, Smeeth L, et al. Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: a population record-linkage cohort study in England. *PLoS One* 2016;**11**:e0151245. doi: 10.1371/journal.pone.0151245. [PubMed: 26978266]. [PubMed Central: PMC4792375].
10. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart involvement in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review. *Medicina (Kaunas).* 2019;**55**(6):E249. doi: 10.3390/medicina55060249. [PubMed: 31174287]. [PubMed Central: PMC6632037].
11. Janse van Rensburg DC, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2012;**15**(4):419–26. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01730.x. [PubMed: 22898223].
12. Provan SA, Olstad DS, Solberg EE, Smedslund G, Dagfinrud H. Evidence of reduced parasympathetic autonomic regulation in inflammatory joint disease: a meta-analysis study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;**48**(1):134–40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.010. [PubMed: 29291895].
13. Evrengul H, Dursunoglu D, Cobankara V, Polat B, Seleci D, Kabukcu S, et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2004;**24**(4):198–202. doi: 10.1007/s00296-003-0357-5. [PubMed: 14523570].
14. Bonete G, Dias BAL, Leandro DAM, Fernandes ATNSF, Pereira CH, Ribeiro CTD, et al. Impaired heart rate variability, Valsalva and 30:15 ratio indexes are associated with reduced submaximal exercise capacity in subjects with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;**155**:107813. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107813. [PubMed: 31408665].

15. Ha D, Malhotra A, Ries AL, O'Neal WT, Fuster MM. Heart rate variability and heart rate recovery in lung cancer survivors eligible for long-term cure. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;**269**:103264. doi: 10.1016/j.resp.2019.103264. [PubMed: 31376471]. [PubMed Central: PMC6759398].
16. Corrêa FR, da Silva Alves MA, Bianchim MS, Crispim de Aquino A, Guerra RL, Dourado VZ. Heart rate variability during 6-min walk test in adults aged 40 years and older. *Int J Sports Med.* 2013;**34**(2):111–5. doi: 10.1055/s-0032-1321888. [PubMed: 22972244].
17. Skumlien S, Hagelund T, Bjørtuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med.* 2006;**100**(2):316–23. doi: 10.1016/j.rmed.2005.04.022. [PubMed: 15941658].
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;**69**(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461. [PubMed: 20699241].
19. MM, de Oliveira BM, de Cerqueira JV, Quixadá RT, de Oliveira ÍM. Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes (Disease Activity Score 28 measured with ESR and CRP, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index) and agreement of disease activity states with various cut-off points in a Northeastern Brazilian population. *Rev Bras Reumatol.* 2015;**55**(6):477–84. doi: 10.1016/j.rbr.2014.12.005. [PubMed: 25772662].
20. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;**23**(5 Suppl 39):S100–8. [PubMed: 16273793].

21. Bessa EJC, Ribeiro FMC, Pinheiro GDRC, Lopes AJ. Does the nitrogen single-breath washout test contribute to detecting pulmonary involvement in rheumatoid arthritis? a pilot study. *BMC Res Notes*. 2019;**12**(1):730. doi: 10.1186/s13104-019-4767-1. [PubMed: 31699130]. [PubMed Central: PMC6836485].
22. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;**1**:20. doi: 10.1186/1477-7525-1-20. [PubMed: 12831398]. [PubMed Central: PMC165587].
23. Crosby CA, Wehbe MA, Mawr B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am*. 1994;**19**(4):665–70. PMID: doi: 10.1016/0363-5023(94)90280-1. [PubMed: 7963331].
24. Justo AC, Guimarães FS, Ferreira AS, Soares MS, Bunn PS, Lopes AJ. Muscle function in women with systemic sclerosis: association with fatigue and general physical function. *Clin Biomech*. 2017;**47**:33–9. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2017.05.011. [PubMed: 28575704].
25. Reis CMD, Karloh M, Fonseca FR, Biscaro RRM, Mazo GZ, Mayer AF. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre Activities of Daily Living test. *J Bras Pneumol*. 2018;**44**(5):370–7. doi: 10.1590/S1806-37562017000000118. [PubMed: 30020345]. [PubMed Central: PMC6467592].
26. Zangrando KTL, Trimer R, de Carvalho LCS Jr, Arêas GPT, Caruso FCR, Cabiddu R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and its association with obstructive sleep apnea syndrome: impact on cardiac autonomic modulation and functional capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;**13**:1343–51. doi: 10.2147/COPD.S156168. [PubMed: 29731622]. [PubMed Central: PMC5927062].
27. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North

- American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;**93**(5):1043–65. [PubMed: 8598068].
28. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr Physiol*. 2015;**5**(2):475–512. doi: 10.1002/cphy.c140022. [PubMed: 25880502].
 29. Oyama JI, Node K. Rheumatoid arthritis and vascular failure: rheumatoid arthritis is a risk factor for cardiovascular disease. *Intern Med*. 2019;**58**(10):1373–4. doi: 10.2169/internalmedicine.2182-18. [PubMed: 31092770]. [PubMed Central: PMC6548926].
 30. Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract*. 2007;**61**(5):777–83. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01099.x. [PubMed: 17367328].
 31. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, da Silva TD, Monteiro CB, Oliveira FR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int Arch Med*. 2014;**7**:43. doi: 10.1186/1755-7682-7-43. [PubMed: 25945125]. [PubMed Central: PMC4414304].
 32. Tsuji Y, Suzuki N, Hitomi Y, Yoshida T, Mizuno-Matsumoto Y. Quantification of autonomic nervous activity by heart rate variability and approximate entropy in high ultrafiltration rate during hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2017;**21**(3):524–30. doi: 10.1007/s10157-016-1305-5. [PubMed: 27480095].
 33. Mohammed J, Derom E, De Backer T, De Wandele I, Calders P. Cardiac autonomic function and reactivity tests in physically active subjects with moderately severe COPD. *COPD*. 2018;**15**(1):51–9. doi: 10.1080/15412555.2017.1412414. [PubMed: 29303373].

34. Shivkumar K, Ardell JL. Cardiac autonomic control in health and disease. *J Physiol.* 2016;**594**(14):3851–2. doi: 10.1113/JP272580. [PubMed: 27417670]. [PubMed Central: PMC4945710].
35. Aydemir M, Yazisiz V, Basarici I, Avci AB, Erbasan F, Belgi A, et al. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;**19**(3):255–61. doi: 10.1177/0961203309351540. [PubMed: 20015916].
36. Leong DP, Teo KK. Predicting cardiovascular disease from handgrip strength: the potential clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;**13**(12):1277–9. doi: 10.1586/14779072.2015.1101342. [PubMed: 26513210].
37. de Lima DC, Ribeiro HS, Cristina R, Oliveira M, Generoso Sde V, Lima AS, et al. Functional status and heart rate variability in end-stage liver disease patients: association with nutritional status. *Nutrition.* 2015;**31**(7-8):971–4. doi: 10.1016/j.nut.2015.01.014. [PubMed: 26059370].
38. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;**376**(9746):1094–108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4. [PubMed: 20870100].

Capítulo 4 Conclusões

- ✓ Pacientes com AR possuem dificuldades para realizar as atividades de vida diária maior que aquelas observadas para a população brasileira com os mesmos perfis antropométricos.
- ✓ Em mulheres com AR, quanto maior o tempo para realizar as multitarefas do teste de AVD-Glittre, pior é a modulação parassimpática, o desequilíbrio simpático-vagal e a complexidade do SNA.
- ✓ Existe uma correlação entre a função física medida pelo HAQ-DI e o comportamento simpático-vagal mensurado durante o teste de AVD-Glittre em mulheres com AR.

Capítulo 5 Considerações Finais

A AR é uma doença rara que possui altos índices de comorbidades e que, portanto, é necessário que se tenha uma visão da abrangência de sua totalidade. Até o momento, nenhum estudo dizia respeito à função autonômica cardíaca e à funcionalidade durante as atividades do dia-a-dia desses pacientes. Neste contexto, este estudo é pioneiro ao trazer para a avaliação clínica destes pacientes o teste de AVD-Glittre junto com a análise da variabilidade da frequência cardíaca. Isto porque este teste tem a característica diferenciada de avaliar o perfil autonômico cardíaco e as atividades de vida diária, aproximando-se assim da realidade dos participantes no que tange as atividades de vida diária.

Acreditamos que este estudo inovador possa contribuir na avaliação do sistema nervoso autônomo durante as atividades de vida diária, introduzindo o teste de AVD-Glittre durante a fase de reabilitação física e funcional e, também, como um teste talvez possa ser usado em futuros estudos na determinação do prognóstico e da evolução da funcionalidade.

A avaliação do perfil autonômico cardíaco, e a busca pela melhoria da funcionalidade em pacientes com AR é em suma um viés que pode ser utilizado na prática clínica para observar a possível chance de ocorrer um mal súbito durante as atividades de vida diária.

Referências

ACHARYA, U. R.; JOSEPH, K. P.; KANNATHAL, N.; MIN LIM, C.; SURI, J. S. Heart rate variability: a review. **Med Biol Eng Comput.** 2006;44(12):1031-1051.

ADLAN, A. M.; LIP, G. Y.; PATON J.F.; KITAS G.D.; FISHER J. P. Autonomic function and rheumatoid arthritis: a systematic review. **Semin Arthritis Rheum.** 2014;44(3):283-304.

ABBAS, ABUL K.; LICHTMAN, ANDREW H. **Imunologia celular e molecular.** 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

AMIGUES, I.; TUGCU, A.; RUSSO, C.; GILES, J. T.; MORGENSTEIN, R.; ZARTOSHTI, A. et. al. Myocardial inflammation, measured using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography, is associated with disease activity in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol.** 2019;71(4):496-506.

ARIKAN, H.; YATAR, İ.; CALIK-KUTUKCU, E.; ARIBAS, Z.; SAGLAM, M.; VARDAR-YAGLI, N.; et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. **Res. Dev. Disabil.** 2015;45-46:147-156.

BAKER, J. F.; VON FELDT, J. M.; MOSTOUFI-MOAB, S.; KIM, W; TARATUTA, E.; LEONARD, M. B. Insulin-like growth factor 1 and adiponectin and associations with muscle deficits, disease characteristics, and treatments in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.** 2015;42(11):2038-2045.

BAYSAK, A.; ECE, G.; EMRE, J.; OZ, A.; SAHIN, E. A rare cause of pleurisy in pregnancy: tuberculosis. **Sifa Med. J.** 2014;1(1):9.

BÉRTOLO, M. B.; BRENOL, C. V.; SCHAINBERG, C. G.; NEUBARTH, F.; LIMA, F. A. I. C.; LAURINDO, I. M.; et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite. **Rev. Bras. Reumatol.** 2007;47(3):151-159.

BESTETTI, R. B.; RESTINI, C. B. A.; COUTO, L. B. Development of anatomophysiologic knowledge regarding the cardiovascular system: from Egyptians to Harvey. **Arq. Bras. Cardiol.** 2014;103(6):538-545.

BILLMAN, G. E. Heart rate variability - a historical perspective. **Front. Physiol.** 2011;2(86):1-13.

BLUM, A.; ADAWI, M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. **Autoimmun. Rev.** 2019;18(7):679-690.

BONETE, G.; DIAS, B. A. L.; LEANDRO, D. A. M.; FERNANDES, A. T. N. S. F.; PEREIRA, C. H.; RIBEIRO, C. T. D.; et al. Impaired heart rate variability, Valsalva and 30:15 ratio indexes are associated with reduced submaximal exercise capacity in subjects with diabetes mellitus. **Diabetes Res. Clin. Pract.** 2019;155:107813.

BUI, K. L.; NYBERG, A.; MALTAIS, F.; SAEY, D. Functional tests in chronic obstructive pulmonary disease, Part 2: Measurement Properties. **Ann. Am. Thorac. Soc.** 2017;14(5):785-794.

BUONO, M.; ABBATE, A.; TOLDO, S. Interplay of inflammation, oxidative stress and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. **Heart** 2018;104(24):1991-1992.

BULEU, F.; SIRBU, E.; CARABA, A.; DRAGAN, S. Heart involvement in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review. **Medicina (Kaunas)** 2019;55(6):E249.

CAO DINH H.; BEYER, I.; METS, T.; ONYEMA, O. O.; NJEMINI, R.; RENMANS, W.; et al. Effects of physical exercise on markers of cellular immunosenescence: a systematic review. **Calcif. Tissue Int.** 2017;100(2):193-215.

CHATZIDIONISYOU, A.; CATRINA, A. I. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? **Curr. Opin. Rheumatol.** 2016;28(1):76-82.

CORRÊA, F. R.; DA SILVA ALVES, M. A.; BIANCHIM, M. S.; CRISPIM DE AQUINO, A.; GUERRA, R. L.; DOURADO, V. Z. Heart rate variability during 6-min walk test in adults aged 40 years and older. **Int. J. Sports Med.** 2013;34(2):111-115.

COSTA, D.; JARNARNI, E. Bases fundamentais da espirometria. **Rev. Bras. Fisioter.** 2001;5(2):95-102.

COUTANT, F. Pathogenic effects of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: role for glycosylation. **Joint Bone Spine**, 2019. [Epub ahead of print]

CROSBY, C. A.; WEHBÉ, M. A. Hand strength: Normative values. **Journal of Hand Surgery.** 1994;19(4):665–670.

DA COSTA, A. F. C.; BRASIL, M. A. A.; PAPI, J. A.; DE AZEVEDO, M. N. L. Depressão, ansiedade e atividade de doença na artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.** 2008;48(1):7-11.

DA SILVA, G. D.; ANDRADE, G. E. I.; CHERCHIGLIA, L. C. M.; ALMEIDA, A. M.; GUERRA, A. A.; ACURCIO, F. A. Perfil de gastos com o tratamento da artrite reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. **Ciênc. Saúde Coletiva** 2018;23(4):1241-1253.

DEMMELEMAIER, I.; PETTERSSON, S.; NORDGREN, B.; DUFOUR, A. B.; OPAVA, C. H. Associations between fatigue and physical capacity in people moderately affected by rheumatoid arthritis. **Rheumatol. Int.** 2018;38(11):2147-2155.

DVIR, Z.; MACHADO, L. B. **Isocinética avaliações musculares, interpretações e aplicações clínicas.** Manole, 2002.

EVRENGUL, H.; DURSUNOGLU, D.; COBANKARA, V.; POLAT, B.; SELECI, D.; KABUKÇU, S.; et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatol. Int.** 2004;24(4):198-202.

FARAH, Leonardo. Desenvolvimento de equipamento para medir os intervalos R-R. 2015. 46 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

FELDMAN, J.; GOLDWASSER, G. P. Eletrocardiograma: recomendações para a sua interpretação. **Rev. SOCERJ** 2004;17(4):251-256.

FELLET, A. J.; TAVARES, A.; SCOTTON, A. S. Artrite reumatóide. **Rev. Bras. Med.** 2001; 58:102-111.

FERUCCI E. F., TEMPLIN D. W., LENIER A. P. Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska Natives: A review of the literature. **Semin. Arthritis Rheum.** 2005;34(4):662-667.

FERNANDES-ANDRADE, A. A.; BRITTO, R. R.; SOARES, D. C. M.; VELLOSO, M.; PEREIRA, D. A. G. Evaluation of the Glittre-ADL test as an instrument for classifying functional capacity of individuals with cardiovascular diseases. **Braz. J. Phys. Ther.** 2017;21(5):321-328.

FISHMAN, P., BAR-YEHUDA, S.. Rheumatoid Arthritis: History, Molecular Mechanisms and Therapeutic Applications. A3 Adenosine Receptors from Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics, 2009. p. 291–298.

HA, D.; MALHOTRA, A.; RIES, A. L.; O'NEAL, W. T.; FUSTER, M. M. Heart rate variability and heart rate recovery in lung cancer survivors eligible for long-term cure. **Respir. Physiol. Neurobiol.** 2019;269:103264.

JATENE, A. D., RAMIRES, J. A. F. **Cardiologia Básica** 1. ed. São Paulo, Editora Roca, 1999.

KERSLEY, G. D. Spontaneous rupture of muscle as a complication of rheumatoid arthritis. **Br. Med. J.** 1948;2(4586):942.

GODOY, M. F. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. **Journal of Cardiology and Therapy**. 2016;3(3):528-533.

GOELDNER, I.; SKARE T. L.; REASON, I. T. M.; UTIYAMA, S. R. R. Artrite reumatoide: uma visão atual. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. 2011;47(5):495-503.

GOMES, R. K. S.; PIRES, F. A.; NOBRE, M. R. C.; MARCHI, M. F. DE S.; RICKLI, J. C. K. Impact of rheumatoid arthritis in the public health system in Santa Catarina, Brazil: a descriptive and temporal trend analysis from 1996 to 2009. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**. 2017; 57(3) p. 204–209,

GRASSI W, DE ANGELIS, R; LAMANNA, G.; CERVINI, C. The clinical features of rheumatoid arthritis. **Eur. J. Radiol**. 1998;27(Suppl 1):S18-S24.

GULART, A. A.; ARAUJO, C. L. P. DE; MUNARI, A. B.; SANTOS, K. D.; KARLOH, M.; FOSCARINI, B. G.; et al. The minimal important difference for Glittre-ADL test in patients with chronic obstructive pulmonary disease: minimal important difference for Glittre-ADL test. **Braz. J. Phys. Ther**. 2018. [Epub ahead of print]

GULART, A. A.; MUNARI, A. B.; TRESSOLDI, C.; SANTOS, K. D.; KARLOH; MAYER. A. F.; et al. Glittre-ADL multiple tasks induce similar dynamic hyperinflation with different metabolic and ventilatory demands in patients with COPD. **J. Cardiopulm. Rehabil. Prev**. 2017;37(6):450-453.

HANAOKA, B. Y.; ITHURBURN, M. P.; RIGSBEE, C. A.; BRIDGES, S. L.; MOELLERING, D. R.; GOWER, B.; et al. Chronic inflammation in rheumatoid arthritis and mediators of skeletal muscle pathology and physical impairment: a review. **Arthritis Care Research** 2019;71(2):173-177.

HALL. J. E. Tratado de Fisiologia Médica. 13^o. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier 2017.

HUFFMAN, K. M.; JESSEE, R.; ANDONIAN, B.; DAVIS, B. N.; NARWSKI, R.; HUEBNER, J. L.; KRAUS, V. B.; et. al. Molecular alterations in skeletal muscle in

rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. **Arthritis Res. Ther.** 2017;19(1):12.

HENA, R.; ALAPARTHI, G. K.; SHYAM KRISHNAN, K.; ANAND, R.; ACHARYA, V.; ACHARYA, P. Cardiorespiratory responses to Glittre ADL test in bronchiectasis: a cross-sectional study. **Can. Respir J.** 2018; 2018;1-8.

IVERSEN, M. D.; BRANDENSTEIN, J. S. Do dynamic strengthening and aerobic capacity exercises reduce pain and improve functional outcomes and strength in people with established rheumatoid arthritis? **Phys. Ther.** 2012;92(10):1251-1257.

JANSE VAN RENSBURG, D. C.; KER, J. A.; GRANT, C. C.; FLETCHER, L. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. **Int. J. Rheum. Dis.** 2012; 15(4):419–426.

JOSÉ, A.; DAL CORSO, S. Reproducibility of the six-minute walk test and Glittre ADL-test in patients hospitalized for acute and exacerbated chronic lung disease **Braz. J. Phys. Ther.** 2015;19(3):235-242.

JUSTO, A. C.; GUIMARÃES, F. S.; FERREIRA, A. S.; SOARES M. S.; BUNN, P. S.; LOPES, A. J. Muscle function in women with systemic sclerosis: Association with fatigue and general physical function. **Clinical Biomechanics.** 2017;47:33-39.

KISHORE, S.; MAHER, L.; MAJITHIA, V. Rheumatoid vasculitis: a diminishing yet devastating menace. **Curr. Rheumatol. Rep.** 2017;19(7):39.

KOOPMAN, F. A.; VAN MAANEN, M. A.; VERVOORDELDONK, M. J.; TAK, P. P. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. **J. Intern. Med.** 2017;282(1):64-75.

KUMAR, S. **Muscle strength**, Washington D.C. 1^a ed., CRC Press. 2004.

KUMAR, A.; MALAVIYA, A. N.; PANDHI, A.; SINGH, R. Validation of an Indian version of the Health Assessment Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**. 2002;41(12):1457–1459,

LAURINDO, I. M. M. Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.** 2002;42(6):355-361.

LAZZERINI, P. E.; ACAMPA, M.; CAPECCHI, P. L.; HAMMOUD, M; MAFFEI, S; BISOGNO, S; et al. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis. **Eur. J. Intern. Med.**, v. 24, n. 4, p. 368–374, 2013.

LOURENÇO, M. A.; ROMA, I.; ASSIS, M. R. Falls and their association with physical tests, functional capacity, clinical and demographic factors in patients with rheumatoid arthritis. **Rev. Bras. Reumatol.** 2017;57(3):217-223.

MAGALHÃES. C. et al. **Tratado de Cardiologia SOCESP**. 3. ed.; Barueri: Editora Manole Ltda, 2015.

MASOUD, S.; LIM, P. B.; KITAS, G. D.; PANOULAS, V. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. **World Journal of Cardiology**. 2017; 9(7): 562.

MALINOWSKI, K. P., KAWALEC, P. P., MOĆKO, P. Indirect costs of absenteeism due to rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, insulin-dependent diabetes mellitus, and ulcerative colitis in 2012: a study based on real-life data from the Social Insurance Institution in Poland. **Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.** 2016;16(2):295-303.

MARTIKEINEN, J. A.; KAUTIAINEN, H.; RANTAILAIHO, V.; PUOLAKKA, K. T. Longterm work productivity costs due to absenteeism and permanent work disability in patients with early rheumatoid arthritis: a nationwide register study of 7831 patients. **J. Rheumatol.** 2016;43(12):2101-2105.

MARTINS, R.; ASSUMPÇÃO, M. S.; BOBBIO, T. G.; MAYER, A. F.; SCHIVINSKI, C. The validity and reliability of the ADL-Glittre test for children. **Physiother. Theory Pract.** 2018. [Epub ahead of print]

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; FRONZA, L. S. R.; BERTOLO, M. B.; et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.** 2011.

OGRYZLO, M. A. Chronic inflammatory lesions of skeletal muscle in rheumatoid arthritis and in other diseases. **Arch. Pathol.** 1948;46(4):301-312.

PERSINOTI, G. F. **Auxílio ao diagnóstico de artrite reumatóide através de técnicas de inteligência artificial.** 2009. Dissertação (Mestrado em Genética) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009. doi:10.11606/D.17.2009.tde-02032010-120508. Acesso em: 2019-04-04.

PINCUS, T.; CALLAHAN, L. F.; SALE, W. G.; BROOKS, A. L.; PAYNE, L. E.; VAUGHN, W. K. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. **Arthritis Rheum.** 1984;27(8):864-872.

PROVAN, S. A.; OLSTAD, D. S.; SOLBERG, E. E.; SMEDSLUND, G.; DAGFINRUD, H. Evidence of reduced parasympathetic autonomic regulation in inflammatory joint disease: a meta-analysis study. **Semin. Arthritis Rheum.** 2018;48(1):134-140.

PUJADES-RODRIGUEZ, M.; DUYX, B.; THOMAS, S. L.; STOGIANNIS, D.; RAHMAN, A.; SMEETH, L.; et al. Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: a population record-linkage cohort study in England. **PLoS One** 2016;11:e0151245.

REIS, L. I. F. **Caracterização clínica e laboratorial de uma coorte de doentes com artrite reumatoide**. 2009. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde. 2009

REIS, C. M. **Equação de Referência Para o Teste de AVD Glittre**. 2014. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) – Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte. 2014.

REIS, C. M.; KARLOH, M.; FONSECA, F. R.; BISCARO, R. R. M.; MAZO, G. Z.; MAYER, A. F. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre Activities of Daily Living test. **J. Bras. Pneumol**. 2018;44(5):370-377.

RIVADA-ROCA, Arturo. **Identificación mediante proteómica de nuevas adipoquinas y mioquinas implicadas en la obesidad**. 2013. 46 f. - Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 2013.

ROCHA, M. L. **Aspectos diversos da medicina do Exercício**. Revinter, 2004.

RODRIGUES, C. R. F.; BÓ, S. D.; TEIXEIRA, R. M. Diagnóstico precoce da artrite reumatóide. **RBAC**.2005;37(4):201-204.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**.2017;5(258):1-16 [S. I.], v. 5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>

SCHNORNBERGER, C. M., JORGE, M. S. G., WILBELINGER, L. M. Physiotherapeutic intervention in pain and quality of life of women with rheumatoid arthritis. Case reports. **Rev Dor**. 2017;18(4):365-369.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. Rheumatoid arthritis. **Lancet** 2010;376(9746):1094-1108.

SCHIOTTZ-CHRISTENSEN, B.; LYNGBERG, K.; KEIDING, N.; EBLING, A. H.; DANNESKIOLD-SAMSOE, B.; BARTELS, E. M. Use of isokinetic muscle strength as

a measure of severity of rheumatoid arthritis: a comparison of this assessment method for RA with other assessment methods for the disease. **Clin. Rheumatol.** 2001;20(6):423-427.

SCHÖLMERICH, P., HANSJÖRG, J., MEINERTZ, T. **Myokarderkrankungen Perikarderkrankungen Herztumoren.** Springer Berlin Heidelberg, 1989.

SINGER, F.; KOLARZ, G.; MAYRHOFFER, F.; SCHERAK, O.; THUMB, N. The use of questionnaires in the evaluation of the functional capacity in rheumatoid arthritis. **Clin. Rheumatol.** 1982;1(4):251-261.

SLEPECKY, M.; KOATIANOVA, A.; PRASKO, J.; MAJERCAK, I.; GYORGYOVA, E.; KOTIAN, M.; Et. Al., Which psychological, psychophysiological, and anthropometric factors are connected with life events, depression, and quality of life in patients with cardiovascular disease. **Neuropsychiatr. Dis. Treat.** 2017;4(13):2093-2104.

SRUAMSIRI, R.; MAHLICH, J.; TANAKA, E.; YAMANAKA H. Productivity loss of Japanese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional survey. **Mod. Rheumatol.** 2018;28(3):482-489.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation.** 1996;93(5):1043-1065.

TARANTINO, A. B. **Doenças pulmonares.** Guanabara Koogan, 2008.

TARGOŃSKA-STEPNIAK, B.; BISKUP, M.; BISKUP W.; MAJDAN, M.; Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. **Clin. Rheumatol.** 2019;38(4):1131-1137.

TIELAND, M.; TROUWBORST, I.; CLARK, B. C. Skeletal muscle performance and ageing. **J. Cachexia Sarcopenia Muscle.** 2018;9(1):3-19.

TOUNO, M.; SENDA, M.; NAKAGO, K.; YOKOYAMA, Y.; INOUE, H. Muscle fiber changes of the vastus medialis in rheumatoid patients. **Acta Med Okayama.** 1996;50(3):157-164.

TURESSON, C. Extra-articular rheumatoid arthritis. **Curr. Opin. Rheumatol.** 2013, 25(3):360-366.

VAROLI, F. K.; PEDRAZZI, V. Adapted version of the mcgill pain questionnaire to Brazilian Portuguese. **Braz. Dent. J.** 2006;17(4):328-335.

VLCEK, M.; ROVENSKY, J.; EISENHOFER, G.; RADIKOVA, Z; PENESOVA, A; KERLIK, J; et al. Autonomic nervous system function in rheumatoid arthritis. **Cellular and Molecular Neurobiology.** 2012;32(5):897–901,

WELSING, P. M. J.; VAN GESTEL, A. M.; SWINKELS, H. L.; KIEMENEY, L. A. L. M.; VAN RIEL, P. L. C. M. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** 2001;44(9):2009-2017.

YADAV, R. K.; GUPTA, R.; DEEPAK, K. K. A pilot study on short term heart rate variability & its correlation with disease activity in Indian patients with rheumatoid arthritis. **Indian J. Med. Res.** 2012;136(4):593-598.

ZIMMERMANN, M.; VODICKA, E.; HOLMAN, A. J.; GARRISON, L. P. JR. Heart rate variability testing: could it change spending for rheumatoid arthritis patients in the United States? An exploratory economic analysis. **J. Med. Econ.** 2018;21(7):712-720.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução nº466, de 10 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde)

Projeto: Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca durante a realização do teste de AVD-Glittre em mulheres com artrite reumatoide

Breve justificativa e objetivos da pesquisa: Diante do acometimento cardiovascular que ocorre em indivíduos portadores de Artrite Reumatoide, como inflamação cardíaca e piora nos exames laboratoriais, torna-se de suma relevância averiguar a variabilidade da frequência cardíaca nesta população durante um teste funcional (teste de AVD-Glittre). Isto permitirá correlacionar a variação da sua frequência cardíaca antes do teste, durante o teste e após o teste com os resultados do teste de AVD-Glittre.

A avaliação por meio da força muscular torna-se de importância devido a sua associação com marcadores bioquímicos e testes de qualidade de vida. Esses dados possuem relação com a atividade e a progressão da doença, havendo poucos estudos que associaram a força muscular com a variação da frequência cardíaca.

Procedimentos desta pesquisa: Teste de força, análise da variabilidade da frequência cardíaca, eletrocardiograma, teste de atividade de vida diária, exames de sangue, teste de função pulmonar (que é feito em um espirômetro), preenchimento de questionários de qualidade de vida e do esquema de medicamentos ingeridos por você durante o dia.

Potenciais riscos e benefícios: É possível que aconteça constrangimento a partir da aplicação do questionário, dores musculares a partir da utilização do aparelho de medida de força muscular e falta de ar a partir do teste de AVD-Glittre.

Garantia de sigilo, privacidade, anonimato e acesso: Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados do estudo.

Garantia de esclarecimento: É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Garantia de responsabilidade e divulgação: Os resultados dos exames e dos dados da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, e esses resultados serão divulgados em meio científico sem citar qualquer forma que possa identificar o seu nome.

Garantia de ressarcimento de despesas: Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta-corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Sobre a recusa em participar: Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética: Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, Antonio Beira de Andrade Junior, que pode ser encontrada no telefone (41) 9 9231-4042. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro - RJ, Tel.: (21) 3882-9797 - ramal: 2015; e-mail: comitedeetica@unisuaam.edu.br.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do participante ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Anexo 1 – Health Assessment Questionnaire

Disability Index

HAQ-DI

Marque com “X” o grau de dificuldade para cada item abaixo.

Categorias	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Impossível de fazer
1	1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos e abotoar suas roupas?				
	2. Lavar sua cabeça e os seus cabelos?				
2	3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
	4. Deitar-se e levantar-se da cama?				
3	5. Cortar um pedaço de carne?				
	6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
	7. Abrir um saco de leite comum?				
4	8. Caminhar em lugares planos?				
	9. Subir 5 degraus?				
5	10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
	11. Tomar um banho de chuveiro?				
	12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				

6	13. Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
	14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
7	15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
	16. Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?				
	17. Abrir e fechar torneiras?				
8	18. Fazer compras na redondeza aonde mora?				
	19. Entrar e sair de um ônibus?				
	20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A contribuição do teste do washout do nitrogênio como teste de triagem e sua correlação com os testes de função pulmonar e com os achados da tomografia computadorizada nos pacientes com comprometimento pulmonar na artrite reumatoide

Pesquisador: Elizabeth

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 87594518.4.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.751.643

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado ao programa de pós-graduação em Ciências Médicas que pretende avaliar as pequenas vias aéreas de pacientes com artrite reumatoide. Os participantes do estudo serão encaminhados para o Laboratório de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HUPE para avaliação da função pulmonar. Serão feitas TC de tórax em aparelho multislice de 64 canais, com técnica inspiratória e expiratória, e reconstrução para alta resolução e testes de função pulmonar através das técnicas de espirometria, pletismografia de corpo inteiro, DLCO e o TWN2 pela respiração única e, realizarão também o TC6°.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a distribuição da ventilação pulmonar através do slope da fase III (SIIN2) medido no TWN2 pela respiração única e sua eficácia para detecção precoce do acometimento pulmonar e correlacionar os resultados com os achados da TC de tórax nos pacientes com AR sintomáticos ou não respiratórios.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os teste de função pulmonar não apresentam riscos aos pacientes e são usados rotineiramente para o acompanhamento de pacientes com doenças do colágenos. A tomografia de tórax, apesar de expor o paciente a radiação ionizante, costuma se realizada em pacientes com artrite

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.751.643

reumatoide para diagnóstico de doença intersticial pulmonar. O termo de consentimento explica esse risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está muito bem escrito e apresenta subsídios para a análise ética. A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todos dados necessários para apreciação ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1078526.pdf	24/02/2018 15:13:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2018_Final.doc	24/02/2018 14:24:50	Elizabeth	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Versao_definitiva.doc	24/02/2018 14:23:38	Elizabeth	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/02/2018	Elizabeth	Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

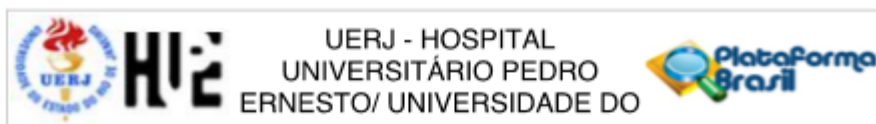
CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.751.643

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	14:21:33	Elizabeth	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_da_Instituicao.jpeg	24/02/2018 14:18:47	Elizabeth	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Julho de 2018

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com